

Aus dem Anatomischen Institut der Johannes-Gutenberg-Universität
in Mainz (Rhein)

(Direktor: Prof. Dr.med. Dr.phil.nat. Dr.med.h.c. A. Dabelow)

(Ausgeführt auf Anregung und unter Anleitung von
Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Joachim-Hermann Scharf,
jetzt Anatomisches Institut Jena)

ZUR MORPHOKINESE VON HYPOPHYSE, SCHILDDRÜSE,
NEBENNIEREN UND LEBER NACH ENTERALER GABE
ISO- UND HYPERTONISCHER NaCl-LÖSUNG BEI DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von Mykola Borysenko
aus Charkow

1957

Aus dem Anatomischen Institut der Johannes-Gutenberg-Universität
in Mainz (Rhein)

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Dr. med. h. c. A. Dabelow)

(Ausgeführt auf Anregung und unter Anleitung von
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Joachim-Hermann Scharf,
jetzt Anatomisches Institut Jena)

ZUR MORPHOKINESE VON HYPOPHYSE, SCHILDDRÜSE,
NEBENNIEREN UND LEBER NACH ENTERALER GABE
ISO- UND HYPERTONISCHER NaCl-LÖSUNG BEI DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz



vorgelegt von Mykola Borysenko
aus Charkow

1957

Dekan: Prof. Dr. med. U. Köttgen

Referent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Joachim-Hermann Scharf,
jetzt Anatomisches Institut Jena

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Watzka

Datum des Diploms 11. Dez. 1957

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung	1
B) Material und Technik	3
C) Verhalten der Tiere	4
D) Verhalten des Körpergewichtes	5
E) Verhalten des Grundumsatzes	6
F) Histologische Befunde	7
Unbehandelte Kontrolltiere	7
Nur sondierte Tiere	10
Mit physiologischer Kochsalzlösung behandelte Tiere	13
Tiere, die mit 5 %iger Kochsalzlösung behandelt wurden	18
G) Besprechung der Befunde	40
H) Zusammenfassung	55
I) Literatur-Verzeichnis	58
Danksagung	61
Lebenslauf	62



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A.) Einleitung.

Von besonderem Interesse sind seit langem die Anpassungsreaktionen der inkretorischen Drüsen auf akute bzw. chronische Belastungen aller Art, besonders die Abhängigkeit dieser "Adaptation" von der Hypophyse. Die Klärung solcher und ähnlicher Fragen erfordert eine korrelative Betrachtung der Funktionen der endokrinen Organe untereinander.

In der Literatur ist eine Fülle von Studien vorhanden, die Einzelfragen aus dem Gesamtkomplex behandeln. Unter anderem wird über die Art der Ursachen der Veränderungen geforscht. Sind die mehr oder weniger ausgeprägten charakteristischen Veränderungen der betroffenen Organe auf spezifische Reize ("Stress") zurückzuführen, oder antwortet der Organismus mit denselben oder ähnlichen Veränderungen auch auf unbestimmte Reize, z. B. Schreck, Schmerz und dergleichen? Die Kenntnis der sehr engen Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse einerseits, sowie Hypophyse und Nebennieren andererseits, nimmt immer mehr an Bedeutung zu.

Auch die Leberfunktion wird mit diesen gegenseitigen Funktionsbeeinflussungen in Zusammenhang gebracht, vor allem werden Auf- und Abbau des Glykogens vom Funktionszustand der Nebennierenrinde abhängig gemacht. Aber auch die Schilddrüse wird des öfteren in diesem Zusammenhang erwähnt.

Im Verlauf ihrer cytologischen Untersuchungen über die Jodwirkung auf Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse haben SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954) beobachtet, daß die mit isotoner Kochsalzlösung behandelten Kontrolltiere ebenfalls gegenüber unbehandelten Ratten leichte Aktivierungserscheinungen zeigten. Diese Befunde waren nur leichter Art und in typischer Weise von den Jodveränderungen zu unterscheiden.

Spezielle Untersuchungen über die Wirkung hypertoner Kochsalzlösungen liegen von SELYE (1943), HILLARP (1949) und ORTMANN (1951) vor.

Diese Untersuchungen beschränkten sich im wesentlichen auf das Zwischenhirn und die Hypophyse, vorwiegend den Hypophysenhinterlappen. Untersuchungen über die sekundären Auswirkungen der von diesen Autoren geschilderten Veränderungen auf die meisten peripheren endokrinen Drüsen

stehen bislang noch aus. Lediglich die Beziehungen zwischen Hypophyse und Nebennieren sind durch die BARGMANNsche Schule im Rahmen von Kochsalzversuchen teilweise aufgeklärt worden (Lit. siehe BARGMANN 1954).

Da klinische Erfahrungen gezeigt haben, daß z. B. Injektionen hypertoner Kochsalzlösung beim Menschen in der Lage sind, die gestörte Darmperistaltik wieder anzuregen (BURCKHART - persönliche Mitteilung) muß angenommen werden, daß die durch Kochsalzinjektionen hervorgerufenen Effekte umfangreicher sind, als bisher allgemein angenommen wurde. Die folgende Studie beschäftigt sich in der Hauptsache mit der Auswirkung von konzentrationsgestuften Kochsalzlösungen auf Schilddrüse, Nebennieren und Leber. Es war naheliegend, die Veränderungen am Zwischenhirn und beiden Teilen der Hypophyse einer Nachuntersuchung zu unterziehen.

B.) Material und Technik.

Als Versuchstiere dienten 40 männliche Ratten im Gewicht zwischen 155 g und 320 g. Die Tiere wurden in 4 Gruppen zu je 10 Tieren aufgeteilt.

Gruppe I als eigentliche Versuchsgruppe. Den Tieren wurde jeden Tag 5 %ige Kochsalzlösung in einer Gesamtmenge von 5 % des Körpergewichtes mittels einer leicht gebogenen hohlen Sonde, die auf eine Rekordspritze angepaßt war, in den Magen eingebracht.

Gruppe II wurde mit 0,9 %iger Kochsalzlösung (in gleicher Weise wie die Tiere der Gruppe I) behandelt.

Gruppe III wurde nur sondiert, ohne daß die Tiere hierbei irgendeine Lösung in den Magen bekamen.

Gruppe IV diente als Kontrollgruppe. Diese Tiere wurden nur zu den Grundumsatzbestimmungen und zum Wiegen herangezogen. Unterbringung und Futter (Weizen und Wasser in reichlicher Menge) blieben während der gesamten Dauer des Versuchs gleich. Da aus der Gruppe II ein Tier wegen Perforation und zwei Tiere der Gruppe I aus unerklärlicher Ursache noch ganz am Anfang der Versuche verendeten, wurden aus der Kontrollgruppe und der Gruppe III je ein Tier herausgenommen und mit ihnen in der Versuchsgruppe (I) die verlorengegangenen Tiere ersetzt, so daß zur eigentlichen Versuchsreihe in jeder Gruppe jeweils neun Tiere zur Verfügung standen. Aus jeder Gruppe wurde je ein Versuchs- bzw. Kontrolltier nach 1 St.; 5 St.; 12 St.; 24 St.; 2 Tagen; 5 Tagen; 8 Tagen; 12 Tagen; und 16 Tagen durch Nackenschlag getötet. Kurz vor dem Töten wurden die Tiere nochmals gewogen und kalorimetrisch ihr Grundumsatz nach KRIES bestimmt. Die mittlere der letzten drei Messungen vor dem Versuchsanfang wurde als Ausgangswert (Grundumsatznormale) angenommen. +)

Sofort nach der Tötung wurden die Organe entnommen und wie folgt fixiert:

Hypophyse und Zwischenhirn nach BOUIN,

Schilddrüse je ein Lappen in Susa und nach CARNOY,

+) Vor Versuchsbeginn waren die Tiere durch öftere Grundumsatzbestimmung an das Tierkalorimeter "gewöhnt" worden.

Nebennieren: re. Susa - li. CARNOY,

Leber: 3 gleichgroße Stücke jeweils in Susa, CARNOYscher

Flüssigkeit und Formol.

Nach Paraffineinbettung wurden die Organe in Stufenserien von 4 - 6 μ geschnitten und mit Azan, Hämalun-Eosin, Eisenhämatoxylin (HEIDENHAIN) und Chromalaunhämatoxylin-Phloxin (GOMORI) gefärbt.

C.) Verhalten der Tiere.

Unbehandelte und nur sondierte Tiere verhielten sich ruhig und nahmen reichlich Nahrung und Wasser auf. Die behandelten, besonders die mit 5 %iger Kochsalzlösung sondierten Tiere, nahmen nach jeder Sondierung eine "Känguruhstellung" ein und wurden vom 5. Behandlungstage an immer ruhiger und bewegungsfauler. Dies konnte man schon aus dem Aussehen des Trinkwassers am Morgen schließen: Das Trinkwasser der behandelten Tiere war immer viel sauberer gegenüber dem Trinkwasser der unbehandelten Tiere.

Die behandelten Tiere saßen meist in der dunkelsten Ecke des Stalles und versuchten, nach Möglichkeit dem Licht auszuweichen. Die Tiere, die am längsten den Versuchen ausgesetzt waren, machten zum Schluß einen sehr erschöpften und kränklichen Eindruck.

D.) Verhalten des Körpergewichtes.

Die Kontrolltiere zeigten während der ganzen Versuchszeit einen leichten aber ständigen Anstieg des Körpergewichtes.

Tiere, denen physiologische Kochsalzlösung zugeführt wurde, hielten nach anfänglichen Schwankungen in der ersten Behandlungswoche ebenso ihr Ausgangsgewicht wie die Tiere, die nur leer sondiert wurden.

Mit 5 %iger Kochsalzlösung behandelte Tiere wiesen dagegen ständigen Gewichtsverlust auf.

In Abb. 1 sind die Veränderungen je eines Mittelwertes der Körpergewichte der Tiere der Gruppen I, II, III und IV graphisch dargestellt.

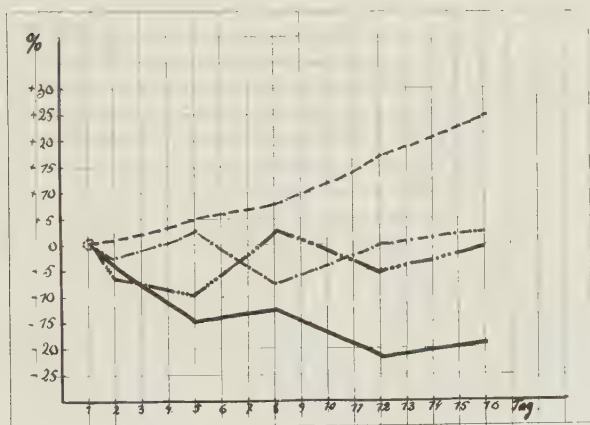


Abb. 1 : Verhalten des Körpergewichtes der Versuchstiere:

- I. _____ : Mit 5 %iger Kochsalzlösung behandelte Tiere.
- II. ······ : Mit 0,9 %iger Kochsalzlösung behandelte Tiere.
- III. - - - - - : Leer sondierte Kontrolltiere.
- IV. - - - - - : Eigentliche Kontrolltiere (unbehandelt).

E.) Verhalten des Grundumsatzes.

Es sei hier betont, daß in Wirklichkeit nicht der Grundumsatz, sondern der Gesamtumsatz bestimmt wurde, da es technisch unmöglich war, die Tiere dauernd in dem Kalorimeter zu halten, um laufend den wirklichen Grundumsatz zu kontrollieren.

Während der Grundumsatz der Kontrolltiere und der Tiere, die nur sondiert wurden, etwa gleich hoch war, lag derselbe der sowohl mit 0,9 %iger, als auch der mit 5 %iger Kochsalzlösung behandelten Tiere während der ganzen Versuchsdauer etwa 35 % unter dem der Kontrolltiere.

Die Ergebnisse der täglichen Messungen des Grundumsatzes der Tiere sind in der Abb. 2 graphisch dargestellt.

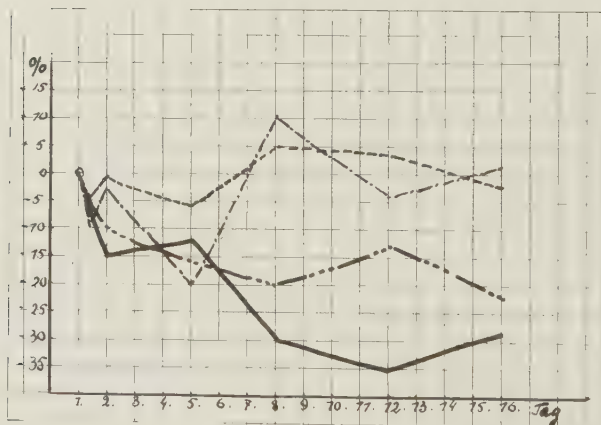


Abb. 2 : Verhalten des Grundumsatzes der Versuchstiere:

- I. ————— : Mit 5 %iger Kochsalzlösung behandelte Tiere.
- II. ········· : Mit 0,9 %iger Kochsalzlösung behandelte Tiere.
- III. ········· : Leer sondierte Kontrolltiere.
- IV. - - - - - : Eigentliche Kontrolltiere (unbehandelt).

F. Histologische Befunde.

Unbehandelte Kontrolltiere.

a) Hypophyse.

Die α -Zellen sind klein und gehören fast alle der gleichen Größenklasse an. Die meisten dieser Zellen sind dicht granuliert und gut anfärbbar, so daß dieser Zelltyp durch seine dichte Rotfärbung sowohl in Hämatoxylin-Eosin- als auch in Azan-Präparaten ohne Schwierigkeiten abgrenzbar ist. Es kommen aber auch einzelne entgranulierte α -Zellen vor, jedoch nur in der Minderheit.

Die β -Zellen sind zahlenmäßig stark vertreten. Sie sind deutlich größer als die α -Zellen und typisch basophil. Sie besitzen meist normale oder etwas vergrößerte Kerne.

Etwas häufiger als α -Zellen und β -Zellen sind die γ -Zellen vertreten, die sehr fein granuliert und wegen ihrer blassen Färbbarkeit manchmal nur schwer zu erkennen sind. Hie und da sieht man Ansammlungen von β -Zellen. Einzelne γ -Zellen zeigen stark geschwollene Zellkerne. An einigen Stellen sieht man Ansammlungen von Stammzellen oder Stammzellplasmodien. Die Blutkapillaren sind mäßig gefüllt. Ganz vereinzelt sieht man auch T-Zellen.

b) Schilddrüse.

Die Kontrolltiere zeigen ziemlich große Follikel, die sowohl am Rande als auch in der Mitte der Schnitte verhältnismäßig gleich groß sind. Das Kolloid färbt sich bei Azanfärbung überwiegend blau. Randvacuolen fehlen, oder wenn solche hin und wieder vorhanden sind, dann sind sie sehr klein. Bei Eisenhämatoxylinfärbung tingiert sich das Kolloid ausnahmslos tiefschwarz, mit Hämatoxylin-Eosin rot.

Zwei Kontrolltiere wiesen Follikel auf, deren Epithel und Kolloid teilweise aufgelöst zu sein scheinen. Zwischen diesen einschmelzenden Follikeln können Epithelzellen mit Kolloid und Blutzellen vermengt beobachtet werden. Die pyknotischen Thyreocytenkerne, die man in diesen Bezirken zu sehen bekommt, ermutigen zu dem Schluß, daß es sich hier um untergehende Epithelzellen handelt.

Diejenigen Follikel, die als normal zu bezeichnen sind, besitzen kubisches Epithel mit runden bis schwach ovalen Kernen, die sich vorwiegend in der Peripherie der Zellen befinden und eine deutliche Kernstruktur aufweisen. Außerdem sind Follikel anzutreffen, die kappenartig aussehen und anstatt von Kolloid mit Zellen ausgefüllt sind, die sich in nichts von den Follikelepithelzellen unterscheiden. Hierbei handelt es sich um Follikel, die nur in der Epithelschicht angeschnitten worden sind, so daß kappenähnliche Gebilde entstanden.

Man sieht auch Follikel mit stark abgeflachtem Epithel. Die Kerne in solch abgeflachten Zellen sind deutlich oval geformt und liegen der Zellbasis flach an.

Hin und wieder sieht man zwischen großen Follikeln kleinere Haufen von Epithelzellen, die der Struktur und Färbbarkeit nach den Epithelzellen der aktiven Follikel sehr ähneln.

Selten sieht man Zellen, die größer und heller als alle übrigen sind. Diese Zellen besitzen einen Kern, der gewöhnlich etwas größer sein kann, aber trotzdem deutlich strukturiert ist. Noch seltener trifft man sehr große Zellen, deren Leib aus mehreren Vacuolen zu bestehen scheint und deren Kerne fast jegliche Struktur vermissen lassen.

Die interfollikulären Räume sind gleichmäßig mit Bindegewebe ausgefüllt, so daß jeder Follikel von Bindegewebe umgeben und damit von seinem Nachbar gut abgegrenzt ist.

Das ganze Organ ist mäßig durchblutet.

c) Nebennieren.

Alle drei Zonen sind deutlich voneinander abzugrenzen. Sie unterscheiden sich nicht nur der Zellfärbungsintensität nach, sondern auch Zellform und Größe sind in jeder der Zonen verschieden. Die Zona fasciculata hat größere und infolge Vacuolisation (herausgelöste Lipoidtröpfchen) gegenüber der Zona reticularis schaumig strukturierte Zellelemente. Die Zellen der Zona fasciculata sind schon normalerweise stark vacuolisiert. Die Zona fasciculata zeigt gleiche Größe wie die Zona reticularis. Die Glomerulosa ist ziemlich schmal.

Die Zellen der Fasciculata sind reihenweise angeordnet. Die Zellreihen verlaufen radiär dem Mark zu. Diese Zone ist am stärksten durchblutet. Die reihenförmige Anordnung der Fasciculata-Zellen verliert sich in der Reticularis vollständig. Die beiden Nebennierenrindenschichten erscheinen bei schwacher Vergrößerung scharf gegeneinander abgegrenzt. Die nicht vacuolisierten Reticularis-Zellen muten dunkler gefärbt und kompakter als die Fasciculata-Zellen an. Vereinzelt werden in der Zona reticularis fasciculatawärts noch Zellen vom Fasciculatatyp angetroffen.

Man beobachtet oft, wie Blutgefäße, die hier mäßig gefüllt sind, einzelne Zellen eng umgeben. Das interzelluläre Bindegewebe ist gut ausgebildet. Die Zellen selbst sind deutlich gegen die Umgebung abgrenzbar. Es sind keine unscharf begrenzten oder gar in Auflösung begriffene Zellen nachweisbar. Die Zona glomerulosa ist schwächer durchblutet als die übrigen Teile der Nebennierenrinde. Die Glomerulosazellen sind ebenfalls nicht vacuolisiert und wirken dadurch homogener als die der Zona fascicularis. Die Organkapsel weist nichts Auffälliges auf.

d) Leber.

Schon bei schwacher Vergrößerung zeigt die Leber ein normales Bild mit schwach gefüllten Blutgefäßen. Die Zellen erscheinen unregelmäßig konfiguriert und zeigen schaumige Struktur. Es handelt sich meist um kleine Vacuolen, die fast ausnahmslos in der Peripherie der Zellen gelagert sind. Manche dieser durch Glykogenherauslösung entstandenen Vacuolen erscheinen als schwächer färbbare Fleckchen, da sie bei starker Vergrößerung betrachtet - doch noch fädiges Protoplasma enthalten. In manchen Fällen handelt es sich offenbar um Vacuolenanschnitte, die im Schnitt noch von Cytoplasma über- oder unterlagert sind. Die gegenüber der Umgebung geringere Schichtdicke bedingt die hellere Färbung. Ihre Abgrenzung gegen die Umgebung ist unscharf. Bei der Eisenhämatoxylinfärbung treten die Vacuolen etwas deutlicher hervor. Die Zellkerne befinden sich in den meisten Fällen in der Mitte der Zelle. Sie sind rund und weisen meist eine glatte, gespannte Kernmembran auf, woraus man schließen kann, daß die Schrumpfung der

Zellen nur geringfügig ist. Die Interlobulärräume sind deutlich ausgeprägt. Die Blutkapillaren sind wie die größeren Gefäße schwach gefüllt. Des öfteren sieht man doppelkernige Zellen, deren Kerne sich meistens verschieden färben lassen. Auch die Kernstruktur ist meist nur bei einem der beiden Kerne deutlich zu sehen. Solche Zellen sind fast in jedem Blickfeld, häufiger im Läppchenzentrum als in der Läppchenperipherie anzutreffen. Bei Hamatoxylin-Eosinfärbung tritt die Zellkernstruktur besonders deutlich hervor. Die Leber dieser Kontrolltiere ist reich an Glykogen, das meist schollenartig und gleichmäßig in der ganzen Zelle verteilt ist. Die zentralvenennahen Zellen scheinen etwas mehr Glykogen zu enthalten als die in der Peripherie der Läppchen.

Nur sondierte Tiere.

a) Hypophyse.

Die Hypophyse zeigt etwa dasselbe Bild wie bei den unbehandelten Tieren, nur ein leichter Anstieg der β -Zellen ist zu erkennen. Die β -Zellen sind leicht entgranuliert; man sieht des öfteren den bläulich schimmernden GOLGI-Komplex, was auf stärkere Aktivierung der β -Zellen deutet.

Die α -Zellen sind gegenüber den Kontrolltieren nicht vermehrt und haben ihre dichte Granulierung behalten. Eine Ausnahme hiervon bildet ein Tier, bei dem α -Zellentgranulierung zu beobachten ist.

Die γ -Zellen sind unverändert, sowohl zahlenmäßig als auch dem inneren Strukturaufbau der Zellen nach. Auch hier trifft man einige wenige T-Zellen. Eine leichte Hyperämie in beiden Hypophysenlappen ist nachzuweisen.

b) Schilddrüse.

Es scheint, daß die Sondierung der Tiere zu mindestens für eine kurze Zeitspanne als ein differenter Eingriff zu bewerten ist, denn die Schilddrüse zeigt einige Veränderungen gegenüber der der unbehandelten Tiere.

Die Follikel sind klein, aber eigenartigerweise nur, oder besser fast nur, im zentralen Bereich der Drüse. Das Kolloid wird mit Azokarmin großenteils rot gefärbt. In der Peripherie der Drüse sieht man grössere bis sehr große Follikel, deren Kolloid ebenfalls azanrot tingiert ist. Im Inneren des Organs finden sich jedoch zahlreiche Follikel, die mit Azan blau gefärbtes Kolloid enthalten. Am Rande zeigt das Kolloid Vacuolen, die zwar nicht groß sind, aber doch fast regelmäßig in randständigen Follikeln auftreten. Die kleineren Follikel des mittleren Bereichs mit sehr wenig Kolloid lassen Randvacuolen nicht erkennen. Die Zellen der kleinen Follikel sind kubisch bis hochzylindrisch und gleichmäßig gefärbt. Bei manchen Zellen hat man den Eindruck, als seien sie aus dem Niveau des Epithels ins Follikelinnere gedrückt. Solche Zellen zeigen dann ovale Kerne, die mit ihrer Längsachse parallel zur Längsachse der Zellen liegen, im Gegensatz zu den normalen kubischen Zellen, deren Kerne rund bis oval sind und sich nahe der Basis der Zelle befinden. Vereinzelt sieht man große helle Zellen, die wesentlich größer sind als die normalen Thyreocyten. Die Kerne solcher Zellen sind ausgesprochen bläschenförmig und besitzen eine sehr distincte Chromatinzeichnung. Sie füllen schätzungsweise $\frac{2}{3}$ des Zelleibes aus. Doch nicht alle solche Zellen besitzen große Kerne. Man beobachtet auch große helle Zellen, deren Kerne nach Größe, Färbbarkeit und Granulierung durchaus normalen Zellkernen entsprechen. Manche Follikel sind stark eingeengt, so daß deren Lumen oval erscheint, ja sogar bis zu einem Spalt eingeengt sein kann. In solchen Follikeln berühren sich die gegenüberliegenden Epithelwände beinahe gegenseitig.

Man sieht auch die Entstehung neuer Follikel. Die Wände der "Mutterfollikel" werden unregelmäßig verdickt, die Zellen sprossen der Mitte des Follikellumens zu, wodurch epitheliale Septen entstehen, die den ursprünglichen Follikel schließlich zu mehreren neuen Tochterfollikeln zerteilen. Es kommen Follikel vor, die auf einer Seite abgeplattetes Epithel, auf der anderen aber mehrschichtiges kubisches Epithel aufweisen, d. h. man sieht mehrere Reihen von Zellen, die im Ganzen eine nach außen gerichtete Follikelknospe bilden. Erfahrungs-

gemäß entstehen aus diesen Knospen über den Umweg parafollikulärer Zellhaufen ebenfalls neue Follikel (EHRENBRAND 1953). Die Blutkapillaren sind an solchen Stellen vermehrt und gut gefüllt. Hin und wieder sieht man Follikel, deren Inhalt mit Blutzellen vermischt ist.

c) Nebenniere.

Die Zona glomerulosa ist unverändert, die Zona fasciculata dagegen auf Kosten der Reticularis etwas verbreitert und damit die Abgrenzung der beiden Zonen undeutlicher geworden. Eine mäßige Hyperämie ist regelmäßig nachzuweisen. Nur die Nebenniere des Tieres, das 24 St. nach der Sondierung getötet wurde, gleicht vollkommen der unbehandelten Tiere. Die Zellkonturen sind deutlich, die Zellkerne zeigen keine Veränderungen.

d) Leber.

Bei Übersichtsvergrößerung ist kein Unterschied gegenüber unbehandelten Tieren zu sehen. Die Blutgefäße erscheinen nach wie vor nur mäßig gefüllt, die Sinusoide dagegen strotzend voll. Es liegt der Gedanke nahe, daß schon die einfache Sondierung eine Schockwirkung bedingt, die vorwiegend Kapillarerweiterung (Versacken des Blutes?) zur Folge hat.

Der feinere Bau der Zelle ist auch hier unverändert, so sieht man z.B. sehr deutlich Vacuolen. In einzelnen Zellen sind die Kerne von solchen umrahmt, ohne durch sie deformiert zu sein. Im allgemeinen sind die Zellkerne etwas kleiner als bei unbehandelten Tieren. Außerdem kann man in den Kernen dichte Granula beobachten. Diese eigenartigen Kerngranula sind hier fast in jedem Kern zu sehen, was bei den unbehandelten Tieren nicht der Fall war. Besonders deutlich ist dies bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung, während die Kapillarerweiterung besonders in eisenhämatoxylingefärbten Präparaten hervortritt. Glykogen ist reichlich vorhanden, wenn auch nicht in jeder Zelle. Einzelne Zellen sind völlig glykogenfrei. Das Glykogen ist, falls vorhanden, gleichmäßig und feinschollig eingelagert. Die meisten glykogenhaltigen Zellen liegen in der Nähe der Zentralvenen.

Mit physiologischer Kochsalzlösung behandelte Tiere.

a) Hypophyse.

Eine Stunde nach der Behandlung zeigen einzelne α -Zellen mäßige Entgranulierung, andere dagegen weisen besser erhaltene Granulationen auf. Auch β -Zellen sind teilweise stark entgranuliert. Eine leichte Vermehrung der γ -Zellen ist zu beobachten.

An einzelnen Stellen kann man sogar eine Auflösung der Zellen (Holokrinie) nachweisen.

Fünf Stunden nach der Sondierung ist eine deutliche Entgranulierung sowohl von α - als auch β -Zellen eingetreten. Eine relative Vermehrung der β -Zellen ist nachzuweisen. Einzelne β -Zellen enthalten stark geschwollene Kerne und weisen Vacuolisierung auf. In den β -Zellen sieht man deutlich den GOLGI-Komplex hervortreten.

Zwölf Stunden nach der Behandlung ist das ganze Organ gut durchblutet. α -Zellen und β -Zellen sind auch jetzt teilweise stark entgranuliert und in verschiedenen Größen anzutreffen. Ansammlungen von Stammzellen sind wieder reichlich sichtbar. Nach zweitägiger Sondierung sieht man die α -Zellen etwas vergrößert und teils entgranuliert, der größere Teil der α -Zellen hat jedoch normale Granulation behalten. Auch die β -Zellen sind vergrößert und ebenfalls größtenteils entgranuliert. Auch bei den γ -Zellen kann man eine leichte Vergrößerung feststellen, sie zeigen teilweise stark geschwollene Kerne. In der Mitte des Organs sieht man einen kleinen Einschmelzungsherd

Fünfter Behandlungstag: Die α -Zellen haben wieder normale Granulierung ausgebildet, dagegen sind die β -Zellen noch teilweise stark entgranuliert. Die γ -Zellen sind noch vergrößert; einige von ihnen enthalten große, andere wieder sehr kleine Zellkerne. Auch einzelne T-Zellen sind anzutreffen.

Am achten Behandlungstag zeigen sich mäßige Ansammlungen von Stammzellen. Die α -Zellen sind teilweise stark entgranuliert, aber nicht vermehrt. Die β -Zellen weisen ebenfalls leichte Entgranulierung auf und enthalten etwas vergrößerte Kerne. γ -Zellen sind vorhanden,

wenn auch in etwas geringerer Anzahl als vorher. Man sieht keine Einschmelzungsherde mehr.

Nach dem zwölften Versuchstage sieht man wieder starke Vermehrung der Stammzellen. Die α -Zellen sind verkleinert und weisen normale Granulation auf. Die β -Zellen sind noch vermehrt und einzelne von ihnen weiterhin entgranuliert. Die Zahl der γ -Zellen hat ebenfalls wieder zugenommen. Auch zu diesem Zeitpunkt kann man vereinzelte T-Zellen beobachten.

b) Schilddrüse.

Da die Veränderungen nur leichter Natur sind, soll auf die Beschreibung einzelner Präparate verzichtet werden.

Im allgemeinen gleichen die Bilder einander. Die Mitte des Organs enthält mehr oder weniger gleich große Follikel, deren Inhalt sich azanblau färbt. In der Peripherie des Organs dagegen färbt sich der Inhalt der dort etwas größeren Follikel azanrot. Die Gefäßfüllung ist annähernd überall gleichmäßig. Das Epithel solcher Follikel, die mit azanrot gefärbtem Kolloid gefüllt sind, ist etwas abgeplattet, jedoch nicht so stark, wie das gleichgroßer Follikel mit azanblau gefärbtem Inhalt. Aus parafollikulären Zellhaufen und endoepithelialen Knospen bilden sich allenthalben neue Follikel, die sogleich Kolloid zu speichern beginnen. Auffallend ist, daß einige Mikrofollikel schon bindegewebig abgegrenzt sind, was darauf hindeutet, daß der Follikelneubildungsprozeß bereits auch ältere Stadien erreicht hat.

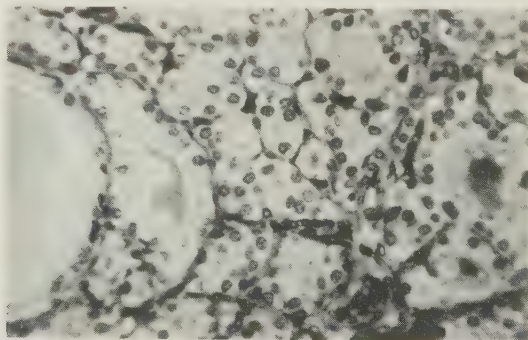


Abb. 3 Ratte. Schilddrüse, zwölfter Versuchstag. Das Tier erhielt 0,9 %ige Kochsalzlösung.

Die Abb. zeigt die aus parafollikulären Zellhaufen entstandenen Mikrofollikel, die zum Teil bereits bindegewebig abgegrenzt sind. Susa-Fix. Paraffinschnitt. 6 μ , Azan 420 : 1

Stellenweise sieht man auch eingeschmolzene Follikel, so daß an diesen Stellen ein Magma aus Zellresten, Blut und Kolloid entsteht. Man beobachtet, wie Bindegewebe in dieses Magma hineinwächst, es überwuchert und schließlich den Gewebedefekt schließt. Wahrscheinlich entstehen keine derben Narben, sondern lockeres Bindegewebe, das als Platz für neue Follikel dienen kann, die sich, wie vorhin gezeigt wurde, ständig neu bilden.

c) Nebenniere.

Die Veränderungen in den Nebennieren sind zweckmäßiger einzeln zu beschreiben.

Eine Stunde nach der Behandlung sieht man eine Verbreiterung der Zona fasciculata, die Zona reticularis ist schmaler. Diese Verbreiterung der Zona fasciculata ist mit der Störung ihrer Zellanordnung verbunden, da die sonst in Reihen angeordneten Zellen in leichte Unordnung geraten sind. Einzelne Zellgruppen werden von nun deutlich erkennbaren Gefäßschlingen umflossen. Es besteht leichte Hyperämie des ganzen Organs.

Nach fünf Stunden zeigt sich etwa dasselbe Bild, wie es oben schon beschrieben wurde. An der Grenze zwischen Fasciculata und Reticularis ist starke Hyperämie zu beobachten. Die Zellen scheinen etwas vergrößert zu sein, denn man sieht sehr wenig Bindegewebe, das nur im Markbereich wieder deutlich zum Vorschein kommt.

Nach zwölf Stunden sieht man die Zona glomerulosa noch immer unverändert. Die Fasciculata ist sehr stark durchblutet. Die Blutgefäße durchbrechen die Zellstränge und umwachsen einzelne Zellen oder Zellgruppen. Man sieht leichte Zunahme der Reticularis, die Blutgefäße in der Zona reticularis sind nur mäßig gefüllt. Die Zellen sind gleichmäßig gefärbt und gut voneinander abgrenzbar. Hier ist das Bindegewebe zwischen den einzelnen Zellsträngen wieder deutlich sichtbar, es scheint etwas gequollen zu sein. Auch die Kapsel des Organs hat eine leichte Quellung erfahren.

Nach vierundzwanzig Stunden ist die Reticularis auf Kosten der Zona fasciculata stark verbreitert. Die Hyperämie ist zurückgegangen.

Fast alle Fasciculatazellen sind etwas vacuolisiert, die Vacuolen klein. Auch die Zona glomerulosa scheint etwas verdickt zu sein. Sowohl das interzelluläre Bindegewebe als auch die Organkapsel sind jetzt deutlich gequollen, ebenso das Bindegewebe in der Umgebung der Nebennieren.

Nach zwei Tagen sieht man ein Bild, das dem eine Stunde nach der Sondierung stark ähnelt. Die Zellen sind allerdings etwas stärker granuliert, auch die Vacuolisierung nahm etwas zu.

Nach fünftägiger Behandlung sieht man wieder eine kräftige Verdickung der Fasciculata mit Beibehaltung der Zellanordnung und zunehmender Hyperämie. Einzelne Zellen der Reticularis färben sich leicht basophil und wirken völlig homogen. An einzelnen Stellen sieht man in Auflösung begriffene Zellgruppen mit starkem Wachstum des Bindegewebes. Manche Zellen weisen stark geschwollene Kerne auf. Vom achten bis zwölften Versuchstag gleichen die Nebennieren wieder der des Tieres, das eine Stunde nach Beginn des Versuches getötet wurde.

Nach sechzehntägiger Behandlung sieht man im Großen und Ganzen gleiche Verhältnisse wie bei dem Vierundzwanzig-Stunden-Tier.

d) Leber.

Bei Übersichtsvergrößerung erscheint das Organ eine Stunde nach der Sondierung auffällig kompakt. Die Blutkapillaren sind verstrichen, größere Blutgefäße dagegen gut gefüllt. Sowohl die Zellen als auch ihre Kerne erscheinen so stark geschwollen, daß ihr Volumen manchmal ein Mehrfaches der Zellen unbehandelter Tiere erreicht hat. Die eigenartige Kerngranula kann man auch hier deutlich sehen, obwohl sie zahlenmäßig weniger geworden sind und zum Teil Auflösungserscheinungen zeigen. Die Zellkerne sind ausnahmslos rund und auch die Zellen selbst außerordentlich voluminös. Diese Schwellung der Zellen ist der Grund dafür, daß das ganze Organ so kompakt erscheint, denn auch die Interzellulärräume werden stark eingengt. Die Zellen sind glykogenarm.

Bereits nach fünf Stunden ist die Zellschwellung fast völlig zurückge-

gangen. Man sieht zwar noch etwas vergrößerte Zellen, aber bei weitem nicht mehr in solchem Ausmaß, wie bei dem vorigen Tier. Die großen Flüssigkeitsmengen sind inzwischen aus dem Körper ausgeschwemmt worden. Einzelne Kernmembranen der Leberzellen weisen leichte Schrumpfungerscheinungen auf. Es besteht eine leichte Hyperämie. Auch diese Leber enthält sehr wenig Glykogen. Nach zwölf Stunden zeigt die Leber das gleiche Bild wie bei den Tieren, die "leer" sondiert wurden. Glykogen ist wieder vorhanden, es verteilt sich gleichmäßig über die ganze Zelle. Es finden sich aber auch Zellen, die kein Glykogen enthalten.

Nach vierundzwanzig Stunden zeigt sich gute Füllung der größeren Gefäße, die Kapillaren sind weit und ebenfalls gut gefüllt. Das histologische Bild der Leber normalisiert sich weiterhin. Die den Zentralgefäßen nahegelegenen Zellen enthalten reichlicher Glykogen als die in der Läppchenperipherie.

Nach zwei Tagen sind die Zellen stark geschwollen. Das Bild ähnelt sehr dem, das eine Stunde nach der ersten Behandlung zu beobachten war. Das Zytoplasma ist etwas vacuolisiert. Die (Eiweiss-) Schollen sind meist im Ektoplasma der Zellen gelagert, so daß sich um den Kern ein heller Hof zeigt. Nicht selten finden sich Regenerationszellen. Auch zweikernige Zellen besitzen den perinucleären hellen Hof, der bei Glykogenfärbung das Glykogen enthält.

Nach fünf Tagen sieht man leichte Hyperämie der Leber, jedoch keine so starke Schwellung mehr wie bei den ersten Tieren. Die im Zentrum der Läppchen gelegenen Zellen enthalten das meiste Glykogen, weiter zur Peripherie der Läppchen hin werden die Zellen immer ärmer an Glykogen.

Vom achten bis zwölften Tage der Behandlung finden sich übereinstimmende Bilder mit den Tieren, die nach zwei Tagen getötet wurden.

Auch sechzehntägige Behandlung mit 0,9 %iger Kochsalzlösung bedingt keine wesentliche Änderung des histologischen Aufbaues der Leber. Einzige Kriterien sind leicht geschwollene Zellen und Kerne, mäßig gefüllte Gefäße sowie hie und da leichte Zunahme der Vacuoli-

sierung der Zellen. Auch gegen Versuchsende ist das meiste Glykogen in der zentralen Lappchenzone eingelagert.

Tiere, die mit 5 %iger Kochsalzlösung behandelt wurden.

Da diese Tiere als eigentliche Versuchstiere zu betrachten sind, ist es wohl sinnvoll, jedes einzelne für sich allein ausführlich zu beschreiben.

Erstes Tier: Eine Stunde nach der ersten Sondierung.

a) Hypophyse.

Gegenüber den Kontrollen fällt starke Hyperämie des gesamten Organs auf. Die α -Zellen sind stark entgranuliert und etwas vergrößert, die β -Zellen erscheinen ebenfalls entgranuliert und weisen starke Vacuolisierung der etwas vergrößerten Kerne auf. Viele Kerne haben ihre runde Form verloren und sind pyknotisch geworden, andere dagegen haben ihre normale Form behalten. Die γ -Zellen weisen nichts Auffälliges auf. Man sieht Ansammlungen von Stammzellen bzw. deren Plasmodien. Auch hier ist die leichte Vacuolisierung der Kerne zu beobachten.

b) Schilddrüse.

Das Tier, das eine Stunde nach der Sondierung getötet wurde, bietet Follikel, die nach der Peripherie des Organs zu immer größer werden und fast ausschließlich rotgefärbtes Kolloid enthalten. Am Rande des Follikelinhalts sind regelmäßige Randvacuolen zu sehen. Der Inhalt der Follikel, von einzelnen Ausnahmen abgesehen, ist gleichmäßig gefärbt, ohne daß sich irgendwelche Beimengen zeigen. Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung stellt sich das schollige Kolloid schwach rot dar, mit Eisenhämatoxylinfärbung färbt es sich schwarz bis gelblichbraun an. Die verschiedenen großen Follikel haben teilweise stark abgeplattetes Epithel; doch meist sieht man kubisches bis zylindrisches Epithel mit runden, meist basal gelegenen Kernen. Manchmal beobachtet man, wie die kleinen Follikel die größeren deformieren. Auch in dieser Reihe zeigt sich Neubildung von Follikeln, jedoch weder Wucherung

des Bindegewebes noch Auflösung vereinzelter Follikel. Nur in einem isolierten Gebiet kann man eine kleine Anzahl Follikel mit azanblau gefärbtem Kolloid beobachten, die auch Beimengungen von Blutzellen enthalten.

c) Nebenniere.

Man sieht gegenüber den Kontrollen eine starke Verbreiterung der Zona fasciculata, die ihr Aussehen etwas verändert hat und jetzt Ähnlichkeit mit dem Übergangsteil zwischen Zona reticularis und fasciculata besitzt. Eine starke Hyperämie ist nicht zu übersehen. Man hat den Eindruck, daß die Zellen der Reticularis langsam an Größe zunehmen, ihre Chromophilie verlieren und somit Ähnlichkeit mit den Zellen der Zona fasciculata bekommen. In der Fasciculata selbst sieht man stellenweise Zellauflösung, ähnlich wie es bei der Schilddrüse in manchen Stadien der anderen Versuchsreihen der Fall war. Auch in der Glomerulosa sind kleine Auflösungsherde nachzuweisen. An solchen Stellen wird die Zellbegrenzung allmählich unscharf und geht schließlich ganz verloren.

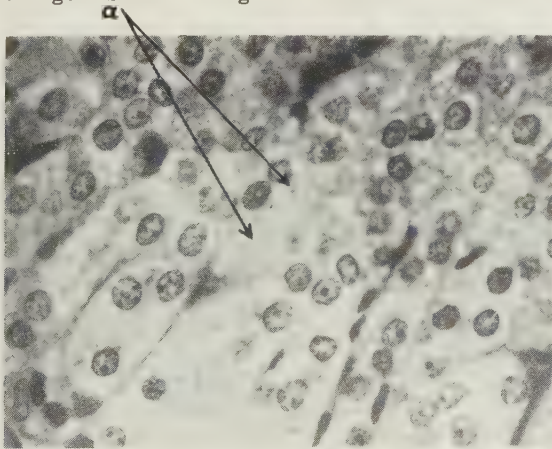


Abb. 4 Ratte. Nebenniere eine Stunde nach der Verabreichung von 5 %iger Kochsalzlösung.

Bei a) ist ein allmähliches Verlorengehen der Zellgrenzen deutlich zu erkennen: beginnende Einschmelzung der Zona Glomerulosa.

Susa-Fix. Paraffinschnitt 6μ , Azan 935 : 1.

Die Kapillarsinusoide des Marks scheinen etwas vergrößert zu sein. Die Markzellen, die durch das Bindegewebe in einzelne Gruppen getrennt sind, weisen leichtere Vacuolisierung besonders in ihrer Peripherie auf.

d) Leber.

Schon bei Übersichtsvergrößerung kann man erkennen, daß die Zellen kleiner als der Norm entsprechend geworden sind. Zwischen den Zellsträngen sieht man breite Blutkapillaren, die jedoch nur mäßig gefüllt sind.

Die Zellen haben etwas an Tugor verloren. Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung, aber auch bei Eisenhämatoxylin, sieht man deutlich an Zellen und Zellkernen einen beginnenden Schrumpfungsprozeß. Vacuolen und Vacuolenanschnitte kommen auch hier vor, wenn auch nicht in solcher Zahl, wie bei den unbehandelten Tieren. Hier sind sie über den ganzen Zelleib verstreut. Mit den Zellen sind auch deren Kerne dem Schrumpfungsprozeß verfallen. Sowohl Zellen als auch Kerngrenzen sind deutlich zu sehen, die Kerne scheinen mit einer verdickten Membran umgeben zu sein. Es sind mehr Vacuolenanschnitte als Vacuolen zu erkennen. Die Zellkerne sind ovaler geworden und ihre Grenzen sind nicht mehr so glatt wie bei Kontrolltieren. Man kann aber auch noch nicht von einer echten Kernschrumpfung sprechen. Bei Eisenhämatoxylinfärbung trifft man hie und da Zellen, die etwas dunkler gefärbt sind als die anderen. Die Kerne solcher Zellen sind ebenfalls pyknotisch. Sicher nachweisbar ist starker Schwund des Glykogens.

Zweites Tier: Fünf Stunden nach der Sondierung.

a) Hypophyse.

Sowohl die α - als auch die β -Zellen sind stark entgranuliert. Bei einigen Zellen beider Typen sieht man Verklumpung des Zellplasmas, so daß ein Bild grober Granulierung der Zelle vorgetäuscht wird. Um den meist vergrößerten Kern der β -Zellen ist ein heller Hof ausgebildet. Die meisten γ -Zellen besitzen ödematöse Kerne. In der Nähe der großen Gefäße finden sich Zelleinschmelzungsherde. An solchen Stellen

sieht man dann regelrechtes Magma, in dem halbaufgelöste Zellen, Zellkerne und öfters scheinbar noch ganz intakte α -Zellen schwimmen. Die bei der Einschmelzung gebildete breiige Masse färbt sich leicht basophil. Die scheinbar noch ganz unverändert im Magma schwimmenden α -Zellen und die schwache Basophilie dieser breiigen Masse erlauben den Schluß, daß diese Holoökrinie hauptsächlich von der β -Zelle und vielleicht in gewissem Grade auch von γ -Zellen betrieben wird. Um jedes größere Gefäß sieht man größere Ansammlungen von β -Zellen, die höchste Aktivität zeigen. Die γ -Zellen zeigen teils sehr große Kerne, aber teils auch verkleinerte. Vereinzelt sieht man γ -Zellen, die anstatt des Kernes eine krümelige Masse besitzen, die jetzt auch den perinucleären hellen Hof der vorhergehenden Versuchsstadien ausfüllen.

b) Schilddrüse.

Die Zahl der Follikel mit azanblau gefärbtem Kolloid hat zugenommen, zumindest hat das Kolloid eine Mischfarbe zwischen rot und blau angenommen. Man sieht auch eigenartige rot-blaue Streifung des Inhalts einzelner Follikel. Follikel mit blau gefärbtem Kolloid sind über die ganze Drüse verstreut, also ganz anders als beim ersten Tier. Randvacuolen sind noch vorhanden, aber in den weitaus meisten Fällen nur in den peripher gelegenen Follikeln, die auch hier viel größer sind als die in der Mitte des Organs. Wenn in den kleineren Follikeln, die meist azanblau gefärbtes Kolloid enthalten und sich stets im mittleren Bereich des Organs befinden, Vacuolen zu beobachten sind, handelt es sich um ganz kleine kugelhähnliche Vacuolen, die wie eine Perlenkette das Kolloid umgeben. Das Epithel der Follikel, die noch azanrot gefärbtes Kolloid enthalten, ist gleichmäßig kubisch mit runden bis ovalen Kernen. Man sieht auch Zellen, deren Leib eine leichte Anschwellung zeigt. Der Zelleib ist dann etwas aufgeheilt und die Abgrenzung gegen den Follikelinhalt ist unscharf. Follikel mit blau gefärbtem Inhalt dagegen zeigen stark abgeflachtes Epithel, ja man beobachtet sogar Follikel, deren Wand scheinbar nur aus Zellkernen besteht und nur zwischen diesen Kernen sieht man etwas Protoplasma. Es handelt sich hierbei allerdings meist um sehr große Follikel, die ausnahmslos

azanblau gefärbtes Kolloid enthalten. Die Blutgefäße sind gut gefüllt, man kann aber nicht von einer Hyperämie sprechen.

c) Nebenniere.

Die Zona glomerulosa scheint unverändert zu sein. An der Grenze zur Fasciculata sieht man allerdings eine Ansammlung von Zellen, die Zwischenformen zwischen den Zelltypen der Zona glomerulosa und der Fasciculata darstellen. Man gewinnt den Eindruck, daß die Zona glomerulosa in Richtung auf die Fasciculata gewachsen sei. Das ganze Organ ist sehr gut durchblutet, in der Zona fasciculata kann man sogar von einer leichten Hyperämie sprechen.

Deutliche Auflösungsherde sieht man bei diesem Tier nicht. Man kann zwar an einzelnen Stellen die Zellabgrenzungen verschwimmen sehen, ohne daß es zu wirklicher Auflösung käme. Die Reticulariszellen erwecken den Eindruck einer mäßigen Schrumpfung, wodurch das interzelluläre Bindegewebe viel besser zum Vorschein kommt, als es sonst der Fall ist. Auch in der Organkapsel kann man einen ähnlichen Prozeß beobachten.

d) Leber.

Auffällig ist die starke Hyperämie des Organs. Die Zellanordnung in den Läppchen ist etwas in Durcheinander geraten, so daß man das typische Bild der Leberläppchen zwar noch erkennen kann, jedoch ist es nicht mehr so deutlich ausgeprägt wie bei unbehandelten Tieren. Die Zellen sind weiter geschrumpft, auch die Begrenzungen sind undeutlicher geworden und an einigen Stellen sogar verwischt. Das Cytoplasma erscheint krümelig. Die Zellkerne haben ihre runde Form verloren und erscheinen deformiert. Die Zellmembran ist noch deutlicher als beim vorigen Tier vom Schrumpfungsprozeß gezeichnet. Es kommen Zellen mit stark pyknotischen Kernen, aber auch noch intaktem Zellplasma vor. Man sieht aber auch Zellen, deren Kern und Plasma zugrundegegangen ist. Solche Zellen kann man schlecht von der Umgebung abgrenzen. Auch das Aussehen des Zellinnern ist verändert. Man vermißt den normalen schaumigen Bau des Plasmas, in dessen Maschen die Schollen eingelagert sind, vielmehr sieht man eine fast einheitliche

Masse. Bei diesen Zellen handelt es sich um zwei- bis dreikernige Zellen. Die Nachbarzellen sind meist stark deformiert und erwecken den Eindruck ständigen Größenwachstums. Man beobachtet auch Zellen, die scheinbar keinen Kern besitzen, aber es handelt sich hierbei in Wirklichkeit um Anschnitte sehr voluminöser Zellen. Öfters zeigen sich doppelkernige Zellen, die meist in der Nähe der großen Gefäße und nur selten in der Peripherie der Läppchen gelegen sind. Aber auch Zellen mit kleinem pyknotischen Kern kann man sehen; in solchen Fällen färbt sich die Zelle dann meist etwas dunkler als die übrigen. Aber auch solche Zellen, bei denen der Kern zwar dunkel gefärbt, aber das Zellinnere sehr hell und an verschiedenen Stellen von den Nachbarzellen eingedrückt worden ist, kann man beobachten. Alle geschilderten Zellveränderungen sind meist in Nähe der Zentralgefäße anzutreffen. Glykogen ist nur spärlich, aber deutlich in Schollen angeordnet, meist in der Peripherie des Cytoplasmas eingelagert, so daß die Kernumgebung glykogenfrei bleibt. Auch bei diesem Tier kann man leichte Glykogenflucht beobachten.

Bei Eisenhämatoxylinfärbung sieht man Zellen, die einen bohnenförmig aussehenden Kern besitzen, der in der Mitte sehr stark zusammengeschnürt sein kann; ohne jeden Zweifel handelt es sich hier um Amitosen (vgl. CLARA 1931; PFUHL 1932).

Drittes Tier: Zwölf Stunden nach der ersten Behandlung.

a) Hypophyse.

Sehr starke Hyperämie des ganzen Organs!

Die α -Zellen erhalten normale Größe und Granulierung zurück, dagegen sind die β -Zellen noch hochaktiv und etwas vermehrt, ihre Kerne haben jedoch zum größten Teil wieder normale Form angenommen. Starke Zunahme jugendlicher β -Zellen ist zu beobachten, ferner eine leichte Vermehrung der γ -Zellen wahrzunehmen. Diese Zellen haben meist einen sehr großen Kern, zeigen jedoch im allgemeinen keine Tendenz, sich in T-Zellen umzubilden. Eine Vermehrung der Stammzellen ist deutlich.

b) Schilddrüse.

Hier ist wieder ein neues Bild zu sehen. Die eine Hälfte des Organs besteht aus Follikeln, die, wie auch beim vorigen Tier, in den Randpartien des Organs am größten sind und deren Kolloid sich azanrot färbt. Auch in diesen Follikeln kommen jetzt perlchnurähnliche Vacuolen vor, während dies in den Frühstadien des Versuches nur bei den Follikeln mit azanblau gefärbtem Inhalt der Fall war. Ferner zeigt sich, daß Randvacuolen nur in großen Follikeln der peripheren Drüsenzzone enthalten sind, während die kleineren Follikel keine solchen besitzen. In kleineren Follikeln sieht man vielmehr das Kolloid mit einem schmalen, aber deutlich hervortretenden, blau gefärbten Streifen umgeben. Das Epithel solcher Follikel ist als hochkubisch zu bezeichnen. Die Blutgefäße sind gut gefüllt und zwischen den einzelnen Follikeln zeigen sich strotzend gefüllte Kapillaren. Man beobachtet wieder die "großen hellen" Zellen, die hier meist einzeln von Bindegewebe umgeben sind. Auch bei diesem Tier kommen Follikel vor, deren Wände stark gefaltet sind und aus deren Falten neue Follikel entstehen.

Die andere Hälfte des Organs, das deutlich durch Bindegewebe abgegrenzt ist, bietet ein völlig anderes Bild: Das Kolloid der Follikel färbt sich fast ausschließlich azanblau, im Kolloid sieht man Beimengungen von Blut. Resorptionsvacuolen sind über den ganzen Follikel verstreut. In vielen Fällen erscheint das Kolloid eigenartig granuliert, und zwar zeigen sich ganz feine braune Punktierungen in azanblau gefärbtem Kolloid. Einige Follikel sind zusammengebrochen, so daß sich ein Gemisch aus Kolloid, Blut und stehengebliebenem Bindegewebe lagunenartig ansammelt. Andere Follikel sind dagegen nur noch durch Bindegewebe von einander getrennt, so daß noch die Form des Follikels erkennbar bleibt, obwohl das Epithel bereits vollständig verschwunden ist.

Die Granulierung des Kolloids entsteht wahrscheinlich durch zerfallene Kernreste der Epithelzellen. Manche Zellen behalten ihre grobe Form noch bei, aber die Begrenzung gegen das Kolloid des Follikels ging vollständig verloren, so daß man beobachten kann, wie der Zellinhalt samt dem Kern in das Follikelinnere geschwemmt wird. Des

Öfteren trifft man Follikel mit Epithelzellpapillen, die wie eine Halbinsel in das Follikelinnere hineinragen (siehe Abb. 5).

c) Nebennieren.

Auch in diesem Stadium beobachtet man eine Verbreiterung der Zona fasciculata. Im ganzen Organ besteht starke Hyperämie. Die Zellbegrenzung ist in vielen Fällen verwischt und an einigen Stellen lösen sich Zellen der Zona fasciculata auf. (siehe Abb. 6).

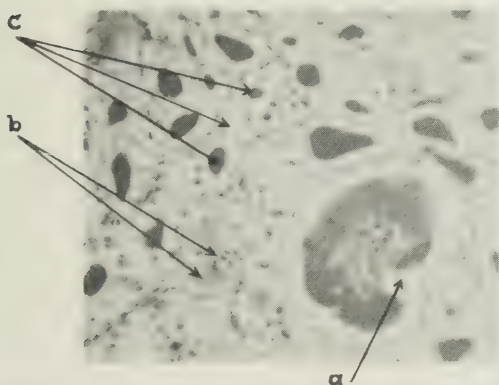


Abb. 5 Ratte. Schilddrüse zwölf Stunden nach einmaliger Behandlung mit 5 %iger Kochsalzlösung.

Bei a) Papillenbildung des Follikel­epithels.

Bei b) sind kleine Einschmelzungsherde zu erkennen.

Beachte auch die zahlreichen Mikrofollikel (c).

Susa-Fix. Paraffinschnitt 6μ , Azan 265 : 1

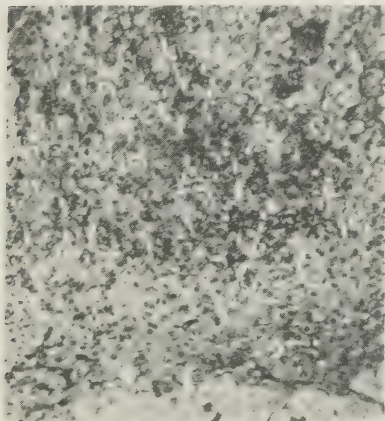


Abb. 6 Ratte. Nebenniere zwölf Stunden nach einmaliger Behandlung mit 5 %iger Kochsalzlösung.

In der Zona fasciculata ist ein Einschmelzungsherd deutlich zu erkennen.

Susa-Fix. Paraffinschnitt 6μ ,
Azan 420 : 1

An solchen Einschmelzungsorten findet sich das übliche Magma: Zellreste, Kerne und Blutkörperchen sind miteinander durchmischt. In den Markzellen beobachtet man starke Vacuolisierung und Verklumpung des Plasmas zu Schollen, an denen man gelegentlich wiederum Auflösungserscheinungen beobachten kann.

d) Leber.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei den früheren Stadien zeigt sich nun deutliche Zell- und Kernschwellung. Die Größe der Zellen entspricht etwa der des ersten Tieres, das mit 0,9 %iger Kochsalzlösung behandelt wurde. Ein Unterschied besteht aber im Aussehen der Zelle: Hier ist das Plasma zu größeren Klumpen geballt, so daß sich Vacuolen bilden. Allerdings haben die Vacuolen keine Perlenanordnung, es sieht eher so aus, als sei der Inhalt der Zelle gewaltsam in verschieden große Stücke auseinander gerissen worden. Die Zellen sind gut von einander zu trennen und haben wieder runde Form angenommen. Die Zellkerne sind groß und rund; im größten Teil der Fälle liegen sie in der Mitte der Zelle. Aber trotz dieser eigenartigen Schwellung haben viele Kerne keine so glatte Membrangrenze, wie es bei dem mit isotoner Kochsalzlösung behandelten Tiere der Fall war. Die eigenartigen Flecken im Kerninnern sind hier besonders deutlich, aber die doppelkernigen Zellen scheinen an Zahl zugenommen zu haben. Bei Eisenhämatoxylinfärbung wird die mehr oder weniger runde Form dieser Vacuolen deutlich. Sie liegen regellos zerstreut in der Zelle. Bei dieser Färbung kann man die Unebenheit der Kernmembran besonders gut beobachten. Hier und da sieht man stark dunkel gefärbte Zellen, die pyknotische Kerne enthalten. Manchmal liegen diese Elemente stark deformiert zwischen den normalen Zellen eingeklemmt. Glykogenhaltige Zellen liegen nur um die Zentralgefäße angeordnet, nach der Peripherie der Läppchen zu werden sie immer spärlicher.

Viertes Tier: Vierundzwanzig Stunden nach der Sondierung.

a) Hypophyse.

Durch ein technisches Mißgeschick war das Organ für die Untersuchung unbrauchbar.

b) Schilddrüse.

Die Follikel sind verhältnismäßig klein, auch in der Peripherie der Drüse, ja dort sogar etwas kleiner als im Zentrum des Organs. Das Kolloid färbt sich verschieden: teils blau, teils rot. In der Mitte des Organs tritt wieder ein Auflösungsprozeß in Erscheinung, jedoch bei weitem nicht in solchem Ausmaße, wie es beim vorigen Tier der Fall war. Das Magma besteht auch hier aus Kolloid, Blut und Zellresten. Ein Follikel zeigt deutliche Epithelwanddurchbrechung. Das azanrote Kolloid ist auch hier mit einem azanblauen Saum umrahmt. Die Blutgefäße sind prall gefüllt und man kann deutlich die Kapillarschlingen erkennen.

Die Follikel der Organperipherie sind von kubischem bis hochzylindrischem Epithel ausgekleidet. Zwischen einzelnen Follikeln liegen parafollikuläre Zellhaufen und -platten, die sich allmählich zu neuen kleinen Follikeln umformen. Die Kerne sind rund bis oval und deutlich strukturiert, so daß, von dem Auflösungsherd abgesehen, das Schilddrüsenbild dem unbehandelten Tier stark ähnelt.

c) Nebennieren.

Man kann eine Rückkehr zum Normalbild beobachten. Die Zona glomerulosa weist nichts Auffälliges mehr auf, die Reticularis ist verbreitert. Dagegen hat die Zona fasciculata an Breite sehr verloren, sie ist gut gegen die Reticularis abgrenzbar. Das ganze Organ ist gut durchblutet, die Reticularis sogar leicht hyperämisch. Das interzelluläre Bindegewebe ist wieder gut erkennbar. Man sieht kräftige Vacuolisierung der Fasciculata-Zellen. Die Kapsel des Organs erscheint wieder völlig normal. An den Markzellen zeigt sich besonders in der Plasmaperipherie Auflockerung des Cytoplasmas, so daß es zu einer leichten Vacuolisierung des Zelleibes kommt.

d) Leber.

Die Zellkerne sind rund bis oval gestaltet, auch die Zellen selbst bieten ein völlig normales Bild. Sehr massive Speicherung von Glykogen ist nachzuweisen, das feinschollig und gleichmäßig im ganzen Protoplasten verteilt erscheint.

Fünftes Tier: Befunde nach zweitägiger Behandlung.

a) Hypophyse.

Die zahlenmäßig stark reduzierten β -Zellen zeigen den höchsten Grad der Aktivität: Die Zellkerne sind meistens in der Mitte der Zelle gelegen, sehr groß und gelappt, daneben findet sich der prominente GOLGI-Komplex. Die α -Zellen sind meistens entgranuliert. Besonders auffällig ist die Umscheidung der Sinuskapillaren durch normal granulierten α -Zellen, so daß auf Querschnitten solcher Gefäße das Blut nur von α -Zellen zusammengehalten zu werden scheint. Andere Gefäße dagegen werden der Norm entsprechend nur von β - und γ -Zellen umgeben. In Holokrinieherden finden sich überwiegend β - und α -Zellen, die um so blasser erscheinen, je näher sie dem Auflösungs-herd liegen. Dies gilt vor allem für die β -Zellen, die hier besonders deutlich den GOLGI-Komplex zeigen. (siehe Abb. 7).

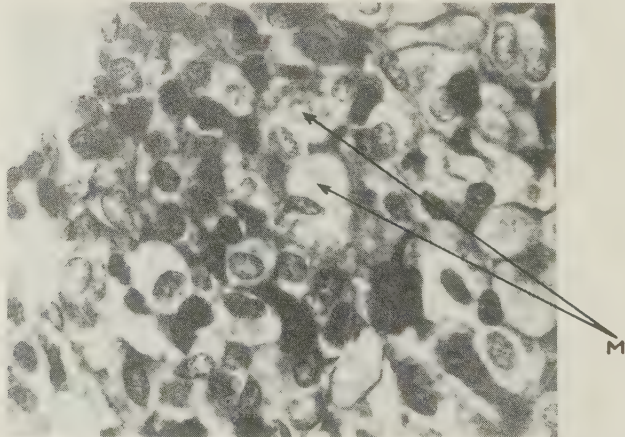


Abb. 7 Ratte. Hypophyse nach zweitägiger Behandlung mit 5 %iger Kochsalzlösung.

In zahlreichen β -Zellen ist eine vergrößerte Macula (GOLGI-Komplex) deutlich zu erkennen (M).

Fix. nach BOUIN Paraffinschnitt 4μ , Azan 1.000 : 1

Solange Extravasate fehlen, wird das Magma durch eine Reihe verschieden großer Vacuolen von den übrigen noch normalen Zellen abgegrenzt. Es finden sich vereinzelte T-Zellen.

b) Schilddrüse.

Die Follikel sind viel kleiner als beim vierten Tier. Das Kolloid färbt sich ausnahmslos azanblau. Manche Follikel enthalten kein oder nur sehr wenig Kolloid. Das Epithel ist kubisch bis hochzylindrisch und gleichmäßig gefärbt. Die Kerne weisen keine Besonderheiten auf. In kubischen Epithelzellen befinden sich die Kerne in Zellmitte, in zylindrischen dagegen mehr basal. Einzelne größere Follikel sind von ganz kleinen Follikeln dicht umdrängt. Letztere haben sich in die Epithelwand der größeren Follikel gedrängt und deformieren diese. Im Lumen findet man, wenn auch selten, einzelne große, glasig aussehende, runde Zellen mit fast normalem Kern, der von kaum stärker gefärbtem Zellinhalt umgeben ist. Viele Follikel zeigen wieder Wucherungen des Epithels, aber meistens nur einseitig, während das Epithel der gegenüber liegenden Seite normales Aussehen beibehält. Aus der verdickten Follikelwand entstehen junge, winzig kleine Follikel, die manchmal nur aus drei oder vier Zellen auf der Schnittfläche bestehen und fast noch ohne Lumina sind. Solche neu entstandenen Follikel sind noch nicht durch Bindegewebe getrennt, sondern grenzen direkt aneinander.

Auch am zweiten Versuchstage sieht man einige Follikel in Auflösung begriffen. Die Epithelwand anderer Follikel besteht aus cytoplasmarmen Thyreocyten oder aber, wenn auch diese dünne Wand unvollständig ist, tritt das Kolloid durch die Lücken zwischen das Bindegewebe aus. Alles dies sind Zeichen höchster Aktivität. Auffällig ist die rege Neubildung von Blutkapillaren. Das Organ ist deutlich hyperämisch. Resorptionsvacuolen sind regelmäßig zu finden, besonders in etwas größeren Follikeln. Die ganz kleinen Follikel bilden eine Art äußeren Follikelsaum, der die übrigen, etwas größeren Follikel von der eigentlichen Organkapsel trennt.

c) Nebennieren.

Die Zona glomerulosa ist etwas verdickt und gut von der Zona fasciculata abgrenzbar, im Gegensatz zu der Fasciculata-Reticularisgrenze, die sehr undeutlich erscheint. Die ganze Zona fasciculata ist sehr stark durchblutet, besonders findet man Hyperämie im Übergangsbereich der Fasciculata in die Zona reticularis.

An einigen Stellen kann man Zellauflösung (Holokrinie) und umfangreichere Blutungen nachweisen. Es zeigen sich verschiedene Stadien solcher Auflösungsvorgänge, von einer leichten Verwischung der Zellgrenze bis zur endgültigen Einschmelzung. Das Magma setzt sich aus einzelnen Zellkernen, Blut und Protoplasmaeesten zusammen. Nur das Bindegewebe scheint unverändert zu bleiben. In der Zona fasciculata enthalten manche Zellen sehr große azanblaue Plasmaeinschlüsse. Es finden sich aber auch Zellen, in denen nur ein einziger solcher von blauen Granula umgebener Einschußkörper sichtbar ist, der fast den ganzen Zelleib ausfüllt. (siehe Abb. 8).

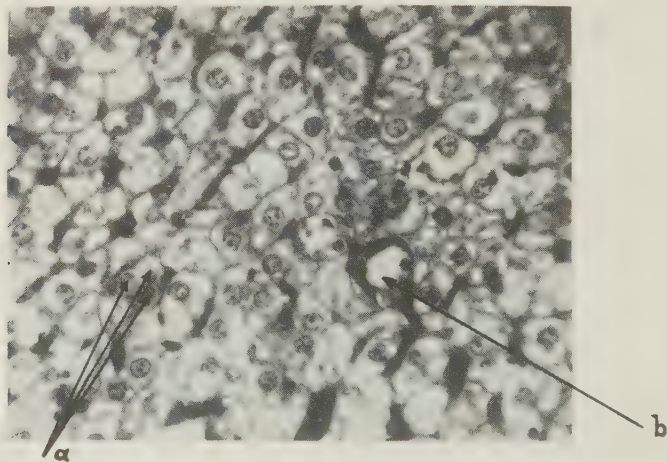


Abb. 8 Ratte. Nebenniere nach zweitägiger Behandlung mit 5 %iger Kochsalzlösung.

Bei a) sind in einer Fasciculatazelle drei azanblaue kräftig angefärbte tröpfchenförmige Zelleinschlüsse zu erkennen, während andere Zellen der gleichen Rindenschicht (b) einen einzigen blassen azanblauen Tropfen enthalten.

Susa-Fix. Paraffinschnitt 6μ , Azan 570 : 1

Auch einige Markzellen zeigen leichte Auflockerung der Zellgrenzen, während ihre Kerne keine Veränderung aufweisen.

d) Leber.

Man sieht weite, fast leere Kapillaren, die zwischen deutlich abgrenzbaren Zellplatten gelegen sind. Die Zellen sind stark verkleinert und zeigen Schrumpfungsmerkmale. Auch die Kerne haben meistens mehr ovale Form angenommen, ihre Begrenzung weist ebenfalls Unregelmäßigkeiten auf. Die Vacuolisierung der Zellen scheint noch im Flusse zu sein. Meist sitzen die Vacuolen noch am Rande der Zellen, so daß die zum Teil sehr stark zusammengeschrumpften Kerne von einem Ring aus einer Substanz mit schollenartigem Bau umgeben sind. Manche Kerne sind so sehr zusammengeschrumpft, daß man an eine degenerative Pyknose denken könnte. Sehr zahlreich finden sich doppekernige Zellen, die auch hier in der überwiegenden Mehrzahl in Gefäßnähe liegen. Hie und da sieht man auch die "dunklen Zellen"; sie liegen meist zwischen den normalen Zellen zusammengepreßt und enthalten stets einen pyknotischen Kern.

Sechstes Tier: Befund nach fünftägiger Behandlung.

a) Hypophyse.

Der augenfälligste Befund ist eine außerordentlich starke Hyperämie, weiterhin deutliche Vermehrung der β -Zellen. Diese sind nicht nur vermehrt, sondern auch stark vergrößert, was auch für ihre Kerne gilt. Manche Kerne sind vom Cytoplasma gut abgrenzbar, andere aber scheinen sich allmählich aufzulösen, ohne irgendeine Spur zurückzulassen. Die Zelleiber selbst zeigen hierbei zunächst keine gröbere Veränderung.

Auch die α -Zellen sind vermehrt, die nun eine starke Neigung zu Vergrößerung und Vacuolisierung zeigen, was bekanntlich den Beginn des Überganges in T-Zellen bedeutet. Diese weitere Differenzierung der α -Zellen wird später durch leichte Vermehrung der T-Zellen bestätigt werden. Bemerkenswert erscheint die verschiedene Färbbarkeit der Erythrocyten. In stark erweiterten Sinuskapillaren, die mit vergrößerten und sehr aktiven β -Zellen umgeben sind, färben sich

die Erythrocyten sehr schwach basophil oder sie erscheinen optisch leer. In letzterem Falle sind sie nur durch schwach gefärbte Membranen erkennbar und von einander abgegrenzt. In größeren Gefäßen dagegen, die in etwas ruhigeren Gebieten des Organs liegen, färben sich die Erythrocyten stark azanrot. Man sieht nun sehr wenig Stammzellen. An Stellen, wo Holokrinie stattgefunden hat, sieht man allerdings größere Ansammlungen von Stammzellen bezw. Stammzellplasmodien.

b) Schilddrüse.

Die Follikel sind klein bis mäßig groß, das Kolloid ist in Azanpräparaten im allgemeinen blau bis blaurötlich gefärbt. Nur einzelne Follikel zeigen rotgefärbten Inhalt; sie sind durch das ganze Organ verstreut. Bei den meisten dieser Follikel ist das azanrote Kolloid mit einem azanblauen Rand versehen, so daß man den Eindruck gewinnt, das Kolloid werde vor der Resorption verflüssigt, wobei es mehr basische Eigenschaften annimmt. Fast in jedem Follikel sind einige mehr oder weniger große Randvacuolen vorhanden, außerdem auch die perlenähnlichen Vacuolen, die aber nur einzeln vorkommen. Die Follikelwände sind meist gleichmäßig dick und zeigen nur einzelne Wandaufreibungen. Das Epithel, meist kubisch, besteht aus ziemlich einheitlich gefärbten Zellen. Die Blutgefäße sind nur mäßig gefüllt, die Menge der Blutkapillaren scheint abgenommen zu haben. Das interfollikuläre Bindegewebe ist gleichmäßig zwischen die einzelnen Follikel verteilt; man sieht nirgends aufgelöste Follikel, so daß im Großen und Ganzen ein ruhiger Eindruck entsteht. Der Inhalt der Follikel färbt sich rein azanrot und in keinem Falle zeigt sich die oben beschriebene bräunliche Granulierung des Kolloids. Manchmal weist das Kolloid eine eigenartige Strukturierung auf, es sieht so aus, als sei es von feinen, untereinander verbundenen Fäden durchzogen.

c) Nebennieren.

Die Zona glomerulosa erscheint hier etwas verdickt. Die Fasciculata ist stark verbreitert und im ganzen Organ zeigt sich starke Hyperämie. Die vorhandenen Auflösungsherde sind endgültig in die Zona reticularis

verlegt. In der Reticularis trifft man auch einzelne Zellen, die sich kräftig basophil färben, homogen sind und scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung zeigen. Diese Zellen beteiligen sich anscheinend nicht am Verschmälerungsprozeß der Reticularis, der sich ansonsten dadurch kenntlich macht, daß von der Peripherie her die Intensität der Reticulariszellfärbbarkeit stark zunimmt. Vielenorts werden zentralwärts die Zellgrenzen immer mehr verwischt und schließlich sind sie überhaupt nicht mehr zu erkennen. Die Zellkerne bleiben vorerst ohne Veränderung, später zeigen sie Kernwandhyperchromatose und Radspeichenstruktur, um zum Schluß pyknotisch zu werden. Das Plasma der Zellen in diesen Gebieten ist meist vacuolisiert. Schließlich sieht man nur noch Magma aus überwiegend pyknotischen Kernen, Fibrinfilz und etwas Blut. Die Magmaansammlungen können in die erweiterten Gefäße abfließen, was allerdings nur sehr selten zu beobachten ist. Auch im Nebennierenmark ist starke Auflockerung bis zur Auflösung zu sehen, so daß an einigen Stellen Zellgrenzen nicht mehr zu erkennen sind.

d) Leber.

Zell- und Kernschwellung ist ausgeblieben, im Gegenteil, die Zellen sind geschrumpft. Es finden sich sehr stark erweiterte Kapillaren und nur mäßig gefüllte Gefäße. Die Zellkerne weisen vorerst keinerlei Schrumpfung auf, die meisten sind noch rund und behalten ihre glatte Oberfläche. Vacuolen haben stark zugenommen, manche sind in der Nähe des Zellkernes gelagert. Die überwiegende Mehrzahl aber befindet sich in der Peripherie des Zelleibes. Nur wenige Vacuolen erreichen annähernd Kerngröße. Aber nicht das ganze Organ zeigt einheitlich dieses Bild, vielmehr sind so stark vacuolisierte Zellansammlungen nur stellenweise anzutreffen, so besonders in der paraportalen Zone. Auch das interlobuläre Bindegewebe ist von diesem Schrumpfungsprozeß heimgesucht worden. Im ganzen Organ ist fast vollständiger Glykogenschwund zu verzeichnen.

Siebt es Tier: Nach zwölftägiger Behandlung.

a) Hypophyse.

Die Blutgefäße haben wieder normal weite Lumina angenommen. Die Erythrocyten färben sich jetzt fast ausnahmslos basophil. Die α -Zellen enthalten wieder normale Granulation von normaler Färbbarkeit und Größe. Man sieht allerdings noch eine Anzahl mehr oder weniger stark entgranulierter α -Zellen. Noch immer besteht starke Vermehrung der β -Zellen, die fast ausnahmslos deutlich vergrößert und entgranuliert sind. Ihre Kerne sind lappig und vacuolisiert. Manche β -Zellen sind sehr stark ausgelaugt, so daß man sie von γ -Zellen nur wegen des größeren Volumens unterscheiden kann. Typische γ - und T-Zellen kommen des Öfteren im Blickfeld vor, so daß man berechtigt ist, von einer leichten Vermehrung der T-Zellen (im Vergleich zu den Kontrollen), zu sprechen. Stammzellen sind bis auf kleine Plasmodien verschwunden, nur in einer Zone kann man sie in etwas größerer Anzahl sehen. Hart an der Grenze zwischen Hypophysenvorderlappen und Zona intermedia ist holokrine Einschmelzung zu beobachten. Daß es sich hierbei nicht um Artefakte handelt, beweisen halb aufgelöste β -Zellen, die noch fest in der Zona intermedia haften.

b) Schilddrüse.

Das Organ zeigt wieder ein etwas verwirrend wirkendes Bild. Die Follikel sind klein bis mittelgroß und meist mit blau oder doch mit blaurötlich azangefärbtem Kolloid gefüllt. Der Organperipherie zu werden die Grenzen der Follikel immer undeutlicher, um außen ganz zu verschwinden. Dort zeigt sich wieder ein nur noch durch Bindegewebe zusammengehaltenes Durcheinander von Kolloid, Epithelzellresten und Erythrocyten. Aber nicht nur in der Peripherie des Organs findet Einschmelzung statt, sondern auch im Inneren kann man Ähnliches beobachten. Man sieht auch hier Follikel mit stark verunreinigtem Kolloid. (siehe Abb. 9).

Aber auch bei Follikeln, deren Epithelwand gut erhalten geblieben ist, zeigt sich das Kolloid stark getrübt und bräunlich granuliert. Die eigenartige fadenähnliche "Kanalisation" des Kolloids kommt auch hier vor. Einige nicht allzu große Follikel sind mit schwach-

blau azangefärbtem Kolloid gefüllt. Ihr Epithel ist so stark abgeflacht, daß es gewisse Ähnlichkeit mit Epithelzellen bekommt. In der Mitte dieser Follikel kann man eine große Zone stark granulierten Kolloids beobachten. Das ganze Organ ist stark hyperämisch.

c) Nebennieren.

Das ganze Organ zeigt ein etwas ruhigeres Bild als am fünften Versuchstage, so zwar gute Durchblutung, aber keine ausgesprochene Hyperämie. Im ganzen sehen die Zellen etwas geschrumpft aus und machen einen stark ausgelaugten Eindruck. Man sieht keine Auflösungsherde mehr.

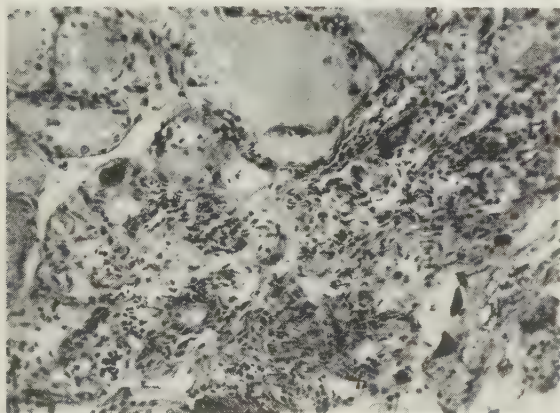


Abb. 9 Ratte.

Schilddrüse nach zwölf-tägiger Behandlung mit 5 %iger Kochsalzlösung.

Diese Abbildung zeigt deutlich ausgedehnte Einschmelzungsherde. Fix. nach CARNOY Paraffinschnitt 6μ , Azan 230:1

Die Glomerulosa ist verbreitert und deutlich von der Fasciculata, die hier wesentlich schmaler geworden ist, abgrenzbar. In einzelnen Glomerulosazellen sind runde, stark azanblau gefärbte Plasmaeinschlüsse zu beobachten (siehe Abb. 10).

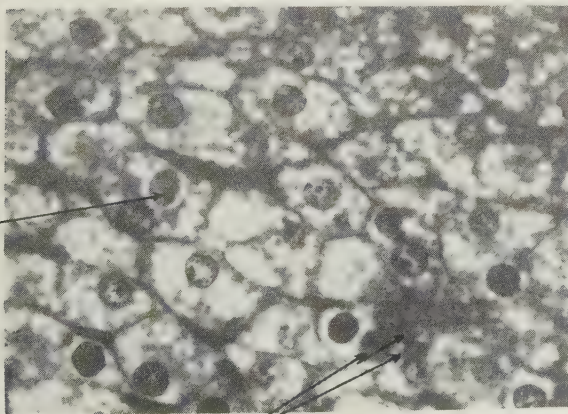


Abb. 10 Ratte.

Nebenniere nach zwölf-tägiger Behandlung mit 5 %iger Kochsalzlösung.

Runde, intensiv azanblau gefärbte Plasmaeinschlüsse (E) in den Glomerulosazellen. Fix. nach CARNOY Paraffinschnitt 6μ , Azan 935:1

E

Auch einzelne Fasciculata-Zellen zeigen solche Körper, die allerdings größer und schwächer gefärbt sind. Im inneren Drittel der Bindegewebskapsel kann man einen Auflockerungsprozeß und stellenweise Ansammlung undifferenzierter Zellen beobachten, deren Kerne größere Ähnlichkeit mit denen der Glomerulosa-Zellen besitzen.

d) Leber.

Die Sinusoide sind strotzend mit Blut gefüllt. Starke Zunahme der Vacuolisierung der Zellen ist zu verzeichnen. Manche Vacuolen haben Kerngröße erreicht. Die Anordnung dieser Zellen ist unregelmäßiger als beim Kontrolltier. Einzelne Kerne haben infolge starker Vacuolisierung des Cytoplasmas ihre zentrale Lage verloren. Nur die Zellen im paraportalen Läppchenbereich sind weniger oder garnicht von der Vacuolisierung betroffen. Deutlich sind Zell- und Kernschrumpfung zu beobachten. Es treten auch dunkle Leberzellen auf. Im ganzen Organ kann man nur sehr wenig Glykogen nachweisen.

Achtes Tier: Nach sechzehntägiger Behandlung.

a) Hypophyse.

Das ganze Organ erweckt einen erschöpften Eindruck. Die α -Zellen sind stark entgranuliert. Um den Kern herum bleibt meist ein breiter heller Hof ausgespart, während in der peripheren Zellplasmazone ein Streifen zu sehen ist, der etwa normale Granulation der α -Zellen zeigt.

Die β -Zellen sind vermehrt und erscheinen stark ausgelaugt. Der Kern ist vergrößert, aber deutlich deformiert, was sich besonders beim Bedienen der Mikrometerschraube nachweisen läßt.

Auffallend ist die Vermehrung der γ -Zellen. Manche Zellen dieses Typs weisen einen Kern auf, der wie ein großer, grob granulierter Diskus aussieht. Solche Zellen zeigen meist sehr starke Vacuolisierung. Vereinzelt treten auch Zellen auf, die einen äußerst verkleinerten Kern enthalten, der ohne Regelmäßigkeit in der Zellperipherie gelegen ist, so daß die Zelle an "Siegelringformen" erinnert.

Eine Vermehrung der T-Zellen ist nachzuweisen. (siehe Abb. 11).

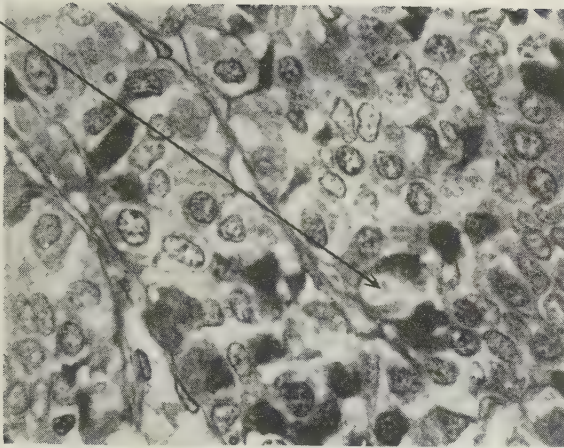


Abb. 11 Ratte.

Hypophyse nach sechzehntägiger Behandlung mit 5 %iger Kochsalzlösung.

Bei (T) ist deutlich eine T-Zelle (Thyreoidektomie-zelle) zu erkennen.

Fix. nach BOUIN
Paraffinschnitt
4 μ , Azan 1.000:1

b) Schilddrüse.

Die Follikel sind sehr klein bis mittelgroß, das Kolloid färbt sich fast ausschließlich azanrot, und fast überall sind große Randvacuolen vorhanden. Manche Follikel lassen anfärbbaren Inhalt ganz vermissen, oder wenn färbbares Kolloid vorhanden ist, erscheint es bis auf einen ganz kleinen Rest resorbiert. Das Epithel ist kubisch bis zylindrisch. Auch in diesem Stadium kann man Follikel sehen, deren Kolloid in der Mittelzone grobe Granulierung aufweist; oft ist es von feinen Fäden durchzogen. Es zeigen sich wieder Verdickungen bzw. Einschnürungen der Follikelwand. Auch ganz junge, neu gebildete Mikrofollikel kann man sehen. An einigen Stellen im Randgebiet des Organs zeigen sich (ähnlich wie beim vorigen Tier) aufgelöste Follikel, deren ausgetretenes, azanblau gefärbtes Kolloid auch hier mit Blut, Epithelzellen und Bindegewebe durchmischt ist. An der Holokrinie beteiligen sich nur Follikel mit basisch reagierendem Kolloid. Das ganze Organ ist stark hyperämisch und zeigt vermehrtes Kapillarenwachstum.

c) Nebennieren.

Am 16. Versuchstag zeigt sich das Bild ausgedehnter Einschmelzung im inneren Bereich der Fasciculata und der ganzen Reticularis. Solch massiver Auflösungsprozeß konnte bisher in keiner der Versuchsreihen beobachtet werden. Auch massive Blutungen trifft man an.

Die Zellen bilden keine kompakten Verbände mehr, sondern bieten alle Stadien des Auseinanderfließens. Ganze Zellstränge, die teilweise aus scheinbar kernlosen Zelleibern bestehen, sind von einander getrennt. (siehe Abb. 12 und 13).

Nähere Beschreibung der Holokrinie findet sich bei Tier sechs, das fünf Tage lang mit 5 %iger Kochsalzlösung behandelt wurde.

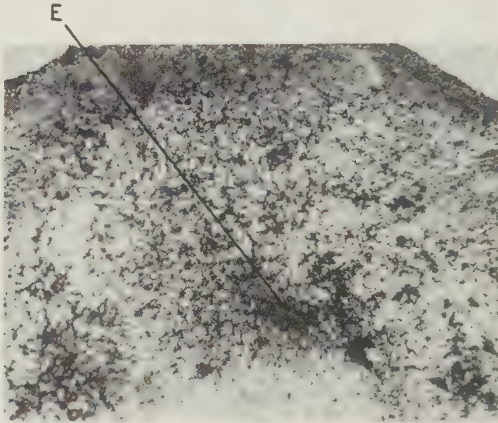


Abb. 12 und 13
Ratte.

Nebenniere nach
sechzehntägiger
Behandlung mit
5 %iger Kochsalz-
lösung.

Bei (E) sind deutlich
massive Einschmel-
zungsherde zu erken-
nen, die in Abb. 13 bei
stärkerer Vergröße-
rung dargestellt wer-
den.

Fix. nach CARNOY
Paraffinschnitt
6 μ , Azan 92 : 1

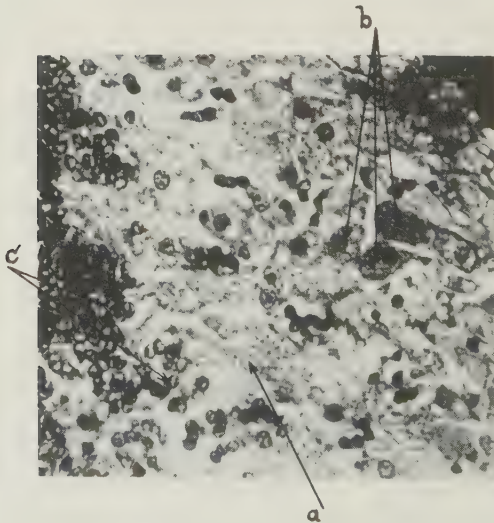


Abb. 13

Ausgedehnte Holo-
krinie im Rindenbe-
reich. Es sind alle
Stadien fortschreiten-
der Zellauflösung zu
erkennen. Bei (a)
Magmabildung, bei
(b) noch erhaltene
dunkle Reticularis-
zellen, bei (c)
Erythrocyten, die sich
mit dem Magma in
den Einschmelzungs-
herden vermengen.

Fix. nach CARNOY
Paraffinschnitt
6 μ , Azan 570 : 1

d) Leber .

Die Zellen sind stark vacuolisiert, die Vacuolen liegen unregelmäßig im ganzen Cytoplasma verteilt. Es handelt sich um verschieden große Vacuolen, die eine sehr glatte Begrenzung besitzen und in vielen Fällen die Größe des Kernes übersteigen. Einzelne Zellkerne sind offenbar von solchen Vacuolen erheblich deformiert worden, so daß man recht verschiedene Formen der Kernverformung zu sehen bekommt. Ferner enthält diese Leber Zellen fast ohne Vacuolen, die meist im paraportalen Bereich gelegen sind. Einige Zellen mit runden Kernen zeigen glatte Oberflächen, diese Elemente lassen sich etwas dunkler als die Nachbarzellen anfärben. Bei Hämatoxylinfärbung kann man deutlich untergehende Zellen ausmachen. Manche großen Zellen weisen nur einen kümmerlichen Kernrest auf und scheinen nur aus Vacuolen zu bestehen.

In der Läppchenperipherie enthalten fast sämtliche Zellen reichlich Glykogen, während sich dem Läppchenzentrum zu immer glykogenärmere Zellen zeigen.

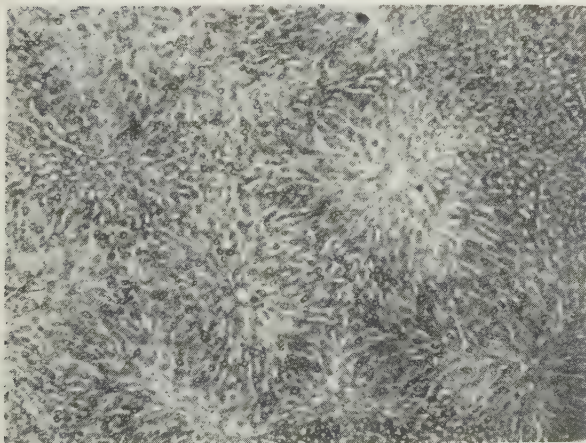


Abb. 14 Ratte.

Leber nach sechzehntägiger Behandlung mit 5 %iger Kochsalzlösung.

Die betont periphere Glykogenablagerung ist deutlich zu erkennen.

Fix. nach CARNOY
Paraffinschnitt

10 μ ,
Glykogendarstellung nach BAUER,
92 : 1

G.) Besprechung der Befunde.

Zur Besprechung der Befunde dürfte es zweckmäßig sein, in Kürze die histologischen Veränderungen der Organe zu wiederholen.

Wie bereits bei EHRENBRAND (1953, 1954 a) sowie SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954) ergab sich auch in vorliegenden Experimenten eine rhythmische Veränderung des Funktionszustandes der Schilddrüse.

Die Erscheinungsformen der Follikel sind vielfältig, doch lassen sich folgende Haupttypen herausstellen:

- 1) Große Follikel enthalten reichlich Kolloid, das sich meist kräftig azanblau anfärbt. Das Epithel solcher Follikel ist meist sehr flach, was SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954; 1955) als Kriterium gehemmter Inkretabgabe bewerten.
- 2) Ferner zeigen sich kleinere und kleine Follikel mit prismatischem Epithel, die nach allgemeiner Auffassung als aktiv zu gelten haben.
- 3) Als Zeichen starker Aktivität ist die Vermehrung des sekretions-tüchtigen Gewebes durch Bildung aktiver Mikrofollikel aus para-follikulären Zellen zu beobachten. Als Zeichen überstürzter Inkretbildung muß die holokrine Sekretion angesprochen werden.

Deutlich ist eine Steigerung mitotischer Neubildung von Follikel-Epithelzellen mit dem Erfolge vermehrter Proliferation. Die großen Follikel mit sehr dichtem Kolloid und stark abgeplattetem Epithel auf einer Seite und die kleinen, teils kolloidfreien Follikel mit sehr hohem Epithel zum anderen legen den Schluß nahe, daß neben der zweifellos spezifischen Jodwirkung bei den in den einschlägigen Versuchen beobachteten histologischen Schilddrüsenveränderungen eine möglicherweise über die Epithelkörperchen und die mineralotrope Partialfunktion der Nebennierenrinde zustandegekommene unspezifische (Salz-) Reaktion berücksichtigt werden muß. Wahrscheinlich ist aber wohl, daß die einschneidenden experimentellen Eingriffe am Salzhaushalt mit ihren direkten Rückwirkungen auf die Nebennierenrinde eine adrenocortico gene spezifische Schilddrüsenhemmung bedingen (vgl. hierzu EHRENBRAND 1954).

Die Veränderungen, die in dieser Studie nach chronischer Verabreichung hypertotonischer Kochsalzlösung auftraten, ähneln außerordentlich den Befunden, die SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954) nach chronischer Gabe von NaJ erhoben haben. Auch die Erklärung von SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER für das Auftreten großer Follikel, die sehr viel Kolloid enthalten und endothelartiges Epithel aufweisen, könnte ohne jegliche Einschränkung auch auf die hier erhobenen Befunde übertragen werden: Die basale Sekretion der Follikel-Epithelzellen wird gehemmt, während die apikale Sekretion ungestört weiter ablaufen kann. Durch zu starken Binnendruck des Follikels, der durch die ungestörte apikale Sekretion der Zellen laufend weiter Kolloid einlagert, werden dann die Follikel-Epithelzellen auch noch abgeplattet und als Resultat dieses Prozesses entstehen die merkwürdigen großen, hier des öfteren beschriebenen Follikel mit sehr viel Kolloid und endothelartigen Epithelzellen. Die jungen Mikro-Follikel sollen nach SCHARF und Mitarbeitern noch keine Zellen mit basaler Hemmung des Sekretionsprozesses enthalten, weshalb es in ihnen nicht zur Inkretanhäufung (Kolloidspeicherung) kommt. Im Gegensatz zu den großen Follikeln enthalten die Mikrofollikel noch hohes Epithel.

Nach GRAB (1932) können die histologischen Veränderungen der Schilddrüse "sehr wohl" als eine Tätigkeitssteigerung gedeutet werden. Wie der Autor betont, ist jedoch kein verlässlicher Beweis dafür vorhanden. Nach TONUTTI (1953) kann man das histologische Bild einer inkretorischen Drüse als Maßstab der an diese Drüse gestellten sekretorischen Anforderungen, nicht aber ihrer tatsächlichen Leistung ansehen. Diese These dürfte hier eine weitere Bestätigung finden. In Anknüpfung an die Untersuchungen von EHRENBRAND (1955 a, b) wie auch SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954) ergibt sich während der Dauer der Untersuchungen eine auffällige Diskrepanz zwischen dem Verhalten des Stoffwechsels einerseits und dem histologischen Bild der Schilddrüse andererseits.

Es sei schon hier darauf hingewiesen, daß sich auch in den vorliegenden Untersuchungen eine Korrelation zwischen Schilddrüse und Neben-

nieren ergab, wie sie schon EHRENBRAND (1954 b) bei experimenteller Hyperthyreose beobachten konnte.

Besonders auffällig ist die außerordentliche Dynamik während endokriner Regulation und Gegenregulation. Schon nach einer Stunde (!) kann man Änderungen der histologischen Bilder von Schilddrüse und Nebennieren, aber auch der Adeno-Hypophyse beobachten. (vergl. hierzu EHRENBRAND (1954 a, b) und SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954/55) 1).

So große Diskrepanzen zwischen Schilddrüsenzustand und Stoffwechsel erlauben vielleicht folgende Schlußfolgerung: An der Beeinflussung des Grundumsatzes könnten noch andere Faktoren beteiligt sein. Es ist sehr wohl möglich, daß der Stoffwechsel von An- oder Abwesenheit der zur Verbrennung herangezogenen Substanzen stark abhängig ist (CRAMER und McCALL (1917), Zit. nach SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954) 1). Denn während fast ausnahmslos alle Schilddrüsen stark aktiviert sind, beobachtet man ständiges Absinken des Stoffwechsels bei den mit Kochsalzlösung behandelten Tieren.

Auch GRAB (1932) spricht von einer durch die Schilddrüsenwirkstoffe bedingten Sauerstoffverbrauchssteigerung im ganzen Organismus. WELLS und KEUDAL (1940) behaupten, daß im Eiweißstoffwechsel 17-Oxy-Dehydrocorticosteron ohne Mithilfe von Thyroxin keine volle Wirksamkeit entfalten kann.

Es ist ohne weiteres denkbar, daß durch zu große Zufuhr an Kochsalz die Heranziehung der Verbrennungsstoffe weitgehend behindert werden könnte. Da in den Versuchen regressive Leberveränderungen (Schrumpfung der Hepatocyten und ihrer Kerne) beobachtet wurde, muß weiterhin noch ein Absinken des Stoffwechsels in Zusammenhang mit dieser Leberschädigung in Betracht gezogen werden.

Da NaJ selbst in schon geringer Dosierung viel stärkere Wirkung als NaCl entfaltet, liegen in den von SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954) beschriebenen Organen zweifellos jodspezifische Veränderungen vor, jedoch dürfte ein Teil dieser Effecte ebenfalls als allgemeine, "unspezifische" Salzreaktion ("Alarmreaktion") gelten können. Leider ist diese Frage nicht mehr nachprüfbar, da die Nebennieren dieser Versuchstiere nicht aufbewahrt worden sind.

Dieser Alarm bezieht sich nicht nur auf die Schilddrüsen allein, sondern auch die Nebennierenrinde wird betroffen, wie später noch erörtert wird und a priori zu erwarten war. Die dauernde Hyperaktivität der Schilddrüse bei sehr niedrigem Grundumsatz zeigt deutlich den Versuch der Schilddrüse, den Grundumsatz wieder in die Höhe zu bringen. Daß dieser Aktivierungs-Dauerzustand der Schilddrüse kein Zufall ist, beweisen die Tiere, die nur sondiert wurden und vor allem das Tier vom fünften Behandlungstag, bei dem der Grundumsatz den der Kontrolltiere erreicht hat und bei dem ein viel ruhigeres histologisches Bild der Schilddrüse zu beobachten war. Dem Aktivierungsvorgang parallel geht auch gesteigerte Durchblutung der Drüse. Diese erhöhte Blutdurchströmung des Organs ist wohl als Versuch anzusehen, die vermehrt gebildeten Wirkstoffe dem Wirkungsort so schnell wie möglich zuzuführen. Diese Veränderungen zeigen sich, wie oben schon erwähnt, schon nach ein bis zwei Stunden! Man könnte wohl folgern, daß die Verminderung des Thyroxins im Blut auf den Hypophysenvorderlappen alarmierend wirkt.

Ganz ähnlich den Hypophysen-Schilddrüsenverhältnissen verlaufen Aktivitätsveränderung und gegenseitige Beeinflussung von Hypophyse und Nebennieren.

LOCKWOOD und HARTMANN (1933) entfernten bei Meerschweinchen einseitig die Nebenniere und fanden eine Zunahme des Gewichtes der verbliebenen Nebenniere mit einer Steigerung des Aktivitätsgrades. Die belassene Nebenniere erreicht schließlich die Größe zweier normaler Nebennieren, zu einem noch späteren Zeitpunkt normalisierte sie sich wieder.

BRISENO-CASTREJON (1948) (Zit. nach BACHMANN 1954) beobachteten außer der Hypertrophie der verbliebenen Nebenniere eine deutliche Zunahme der acidophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen.

Daß auch hier (analog der Hypophysen-Schilddrüsenbeeinflussung durch die Höhe des Thyroxin-Spiegels im Blut) der Corticoidspiegel im Blut für die gegenseitige Aktivitätsbeeinflussung von Hypophyse und Nebennieren ausschlaggebend ist, zeigen die Versuche an einseitig adrenektomierten Tieren, denen Nebennieren-Rindenhormon

verabreicht wurde. Bei diesen Tieren blieb nämlich die kompensatorische Hypertrophie aus (INGLE und KENDAL 1937, ferner McKAY und McKAY 1938, weitere Lit. bei BACHMANN 1954).

BACHMANN (1954) gibt nach Adrenektomie nachstehende Reaktionsfolge an.

Durch die einseitige Adrenektomie wird keine genügende Ausfuhr an Corticosteroiden gewährleistet, was natürlich einen Abfall des Corticosteroidspiegels im Blut mit sich bringt. Das bedingt eine Alarmreaktion des Hypophysenvorderlappens mit anschließend verstärkter ACTH-Abgabe, was zunächst eine progressive Transformation mit Sekretionssteigerung, schließlich Hypertrophie der Nebennierenrinde nach sich zieht. Diese gegenseitige Beeinflussung der Hypophyse und der Nebennieren wurde bereits von COLLIP, ANDERSON und THOMSON (1933) angenommen.

Diesem vom Hypophysenvorderlappen beeinflussten Strukturwandel der Nebennierenrinde gab TONUTTI (1953) den Namen "Morphokinese", womit also der dynamische Umbau an sich bezeichnet wird. Diese "Morphokinese" manifestiert sich an Umbauzonen, den "Transformationsfeldern" TONUTTI's. Zur Unterscheidung der Umbautendenz teilte TONUTTI die Nebennierenrinde in "inneres" und "äußeres Transformationsfeld" ein. Als "regressive Transformation" mit Einschränkung der Produktionsaktivität wird die Verschmälerung der Zona fasciculata unter Verbreiterung der Zona reticularis bezeichnet. "Progressive Transformation" liegt bei Aktivierung der Nebennierenrinde vor, was Verbreiterung der Zona fasciculata unter Verschmälerung der Zona reticularis bedeutet. Diese histologisch nachweisbare Gestaltsänderung der Nebennieren ist ein physiologischer Vorgang, der unter Einwirkung mancher Toxine pathologisches Ausmaß annehmen kann.

Zusammenfassend ergibt sich anhand der histologischen Merkmale folgende Reihenfolge für die Nebennierenrinden-Aktivierung:

- 1) Lipoidentspeicherung, kenntlich an der Abnahme doppeltbrechender Substanzen.
- 2) Progressive Transformation im eben aufgezeichneten Sinne.
- 3) Hypertrophie des Nebennierenrindenorgans.
- 4) Holokrinie als Ausdruck höchster akuter Aktivität.

In der vorliegenden Studie kann man die Veränderungen der Nebennierenrinde ohne weiteres mit TONUTTIs Transformationstheorie in Einklang bringen, TONUTTIs Auffassung der Neubildung der Nebennierenrindenzellen und die Rücktransformation der gesamten Zona reticularis freilich ausgenommen.

Man beobachtet unter Belastung mit hypertonischer Kochsalzlösung Verbreiterung der Fasciculata und gleichzeitiges Schmälerwerden von Zona glomerulosa und reticularis. Dieser Umbau der Rinde geht mit dem Unschärfwerden der Abgrenzung der Zona glomerulosa gegen die Fasciculata einher. Glomerulosazellen werden unter Zunahme der Cytoplasmafärbbarkeit und gleichzeitige Aufhellung der Zellkerne in die Zona fasciculata verschoben. Der Übergang von Zellen der Zona glomerulosa in Fasciculata-Elemente muß als Umdifferenzierung aufgefaßt werden. Gleichzeitig nimmt die Durchblutung des Organs zu, was wohl auf eine Funktionssteigerung dieses Rindenteils schließen läßt. Hie und da sieht man auch teils kleine, teils große azanblau gefärbte Proteinmassen, die entweder intrazellulär oder im Gefäßlumen anzutreffen sind.

Bemerkenswert ist noch, daß je niedriger der Grundumsatz ist, desto aktiver wird die Nebennierenrinde und um so breiter die Fasciculata, was im Sinne der "progressiven Transformation" TONUTTIs zu deuten ist. Umgekehrt, bei sinkender Belastung der Nebennieren verschmälert sich die Fasciculata unter gleichzeitiger Verbreiterung der Zona glomerulosa und reticularis.

Auch SELYE (1953) beobachtete nach hochdosierten Gaben von Kochsalzlösung starke Reizungen der Glomerulosa, was paradox erscheinen muß, denn nach chronischem Kochsalzentzug hat man ebenfalls Reizungen der Glomerulosa beobachten können. An einer "progressiven Transformation" ist im vorliegenden Falle nicht zu zweifeln.

Betreffs der Produktionseinschränkung (regressive Transformation) taucht eine Frage auf, die noch der Klärung bedarf: Es ist ohne weiteres vorstellbar, daß bei progressiver Transformation eine Umdifferenzierung der Zellen stattfindet; wie ist es aber bei regressiver Transformation?

Teilweise hat TONUTTI recht, wenn er behauptet, daß die Reticulariszellen sich in Fasciculataelemente zurückdifferenzieren, was für fasciculatanah gelagerte Zellen ohne weiteres möglich ist. Aber was wird aus den Zellen, die nicht mehr in der Lage sind, sich zurückzubilden? Nach Meinung einiger Autoren sollen sie zu Grunde gehen, was ohne Zweifel zutrifft. Es bleibt also noch zu beantworten, wount wie sie zu Grunde gehen und wie sie durch neue Zellen ersetzt werden können.

Leider ist diese Frage durch TONUTTI's Lehre von der Transformationsfelderung der Nebennierenrinde nicht ohne Unklarheiten beantwortet worden.

Daß die Zellen der Nebennierenrinde auch physiologischerweise zu Grunde gehen, ist schon seit langem bekannt. LÖSCHKE 1909, BOGOMOLEZ 1909, POLL 1931/33, ZALESKY 1936, BLUMENFELD 1939, TOBIN 1939 und andere (Zit.nach BACHMANN 1954) sind zu dem Ergebnis gekommen, daß in der innersten Schicht, also der Zona reticularis in der Hauptsache die untergehenden Zellen zu finden sind. Die Zona reticularis wäre demnach als Zone der verbrauchten Zellen zu bezeichnen. Auch BACHMANN (1937) bezeichnet in seinen Untersuchungen die Zona reticularis als die Zellenuntergangszone. GRONCHI (1941) erkennt allerdings nicht die Reticularis als die Zona der seneszenten Elemente an.

STIEVE (1946) gibt trotz aller Skepsis gegenüber dieser Auffassung zu, daß er in der Zona reticularis die meisten degenerierten Zellen gesehen habe. Er fügt allerdings hinzu, daß auch in der inneren Schicht der Zona fasciculata degenerierende Zellen zu finden seien. Da jede biologische Regel Ausnahmen kennt, ist ohne weiteres einzusehen, daß auch in der Zona fasciculata und sogar in der Zona glomerulosa einige degenerierende Zellen zu finden sind. Es könnten ja zum Beispiel einige Zellen am Orte ihrer Reifung liegen bleiben und dann auch dort absterben.

Nach der Mehrzahl der Befunde kann man aber doch wohl sagen, daß die Zona reticularis der Ort der gealterten, zu Grunde gehenden Zellen ist, der Zellen also, die sich nicht mehr an einer regressiven

Transformation beteiligen können. Natürlich sind hie und da auch in anderen Regionen der Nebennierenrinde vereinzelt solche Zellen zu finden.

TONUTTI will allerdings die Reticularis höchstens als "Aufbrauchschicht" anerkennen und lehnt die Zone reticularis als Zone der zu Grunde gehenden Zellen gänzlich ab, obwohl er selbst (TONUTTI 1945) bei thyreoidektomierten Tieren Anhäufungen von Zellen mit absterbenden Kernen nahe der Rindenmarkgrenze beschreibt.

Nach den oben angeführten Befunden scheidet die Zona reticularis als Bildungsstätte neuer Zellen aus. Es bleiben also Zona fasciculata und glomerulosa, die hierfür eventuell noch in Frage kommen.

In dieser Studie wurde zur Frage der Neubildung beobachtet:

Starke ödematöse Auflockerung des inneren Drittels der Kapsel bzw. des subkapsulären Gewebes mit gleichzeitiger Hyperämie dieses Gebietes. Auch Einknospfung undifferenzierter Zellen und Zellverbände, deren Kerne bei näherer Betrachtung denen der Glomerulosazellen sehr ähneln, in die Zona glomerulosa wurde beobachtet. Außerdem waren eigenartige Epithelbläschen im subkapsulären Gewebe zu finden. Dieses subkapsuläre Gewebe wurde von BACHMANN (1938 b, 1941) als subkapsuläres Blastem bezeichnet. Nach BACHMANN ist die Neubildung der Nebennierenrindenzellen in diesem subkapsulären Blastem zu suchen. In seinem Handbuch (BACHMANN 1954) läßt er allerdings diese Frage offen.

Dagegen lehnt TONUTTI alles mit der Zellersatzlehre zusammenhängende als unbewiesen ab und glaubt seinerseits, in allen Schichten der Nebennierenrinde könnte durch mitotische bzw. amitotische Zellteilung der Zellnachschub gewährleistet werden. BACHMANN (1954) kommt ihm jetzt entgegen, indem er in seinem Handbuch anstelle "subkapsuläres Blastem" nunmehr "kapsuläre Reservezone" setzt.

In dieser Studie wurden zahlreiche Befunde zu Gunsten der sogenannten "GOTTSCHAUSchen Lehre" beigebracht, deren präziseste Formulierung in BACHMANNs Theorie vom "subkapsulären Blastem" vorliegt. BACHMANN (1954) betont, letztlich sei die Entstehung der Zellen der Nebennierenrinde noch ungeklärt. Nach BACHMANN ist die

GOTTSCHAUSche Lehre trotz - teils heftiger - Kritik in keiner Weise widerlegt.

WALLRAFF (1949, Zit.nach BACHMANN 1954) hegte Zweifel an der Theorie der Zellwanderung oder besser Zellverschiebung innerhalb der Nebennierenrinde..Er sagte: "Wie sollen die Blastem- oder Glomerulosazellen den beträchtlichen Weg bis zum Nebennierenmark zurücklegen? Gelangen sie aus eigener Kraft, als Wanderzellen, dahin, oder ist außerhalb dieser Zellen eine Kraft vorhanden, die sie in die tiefe Rindenschicht schiebt? Warum sollen die Rindenzellen nicht an Ort und Stelle tätig sein und gegebenenfalls auch zu Grunde gehen können? Sie haben doch wohl andere Aufgaben als die Zellen der Epidermis? Diese Fragen blieben, wenn sie überhaupt gestellt wurden, unbeantwortet. Weil man annahm, die Zellen der Zona reticularis gingen zu Grunde und weil man ab und zu eine mitotische Zellteilung in der Zona glomerulosa fand, war die Lehre von der Zellwanderung in der Nebennierenrinde eine ausgemachte Sache."

Nun kann man hiergegen einwenden, daß man nicht nur annahm, die Zellen der Zona reticularis gängen zu Grunde, sondern man hat dies immer und immer wieder beobachtet (Lit.bei BACHMANN 1954). Wenn man in der Zona glomerulosa "ab und zu eine mitotische Zellteilung" gesehen hat, so war es doch in der Glomerulosa und nicht in der Zona reticularis. Außerdem sprechen viele Anhänger der GOTTSCHAUSchen Lehre auch von amitotischen Zellteilungen. Nur "ausgemachte Sache" ist dies alles wohl doch nicht. Zur Frage der die Zellwanderung verursachenden Kraft wäre zu sagen, daß aus der GOTTSCHAUSchen Lehre eigentlich ziemlich klar hervorgeht, daß in der Reticularis die meisten Zellen zu Grunde gehen und im subkapsulären Blastem bzw.in der Glomerulosa neue Zellen gebildet werden, die natürlich wachsen. Auch die Kritiker der Lehre vom subkapsulären Blastem werden kaum bezweifeln, daß eine neugebildete Zelle mit der Zeit auch größer wird. Durch den entstehenden Wachstumsdruck schieben sich die größer werdenden Glomerulosazellen durch die Zona fasciculata in Richtung auf die Reticularis vor, wo ja ständig durch zu Grunde gegangene Zellen Platz frei wird. Die Zellen

brauchen also keine imaginäre "Kraft" zu besitzen, um diesen Weg zurückzulegen. Natürlich könnten die Rindenzellen auch an "Ort und Stelle" zu Grunde gehen, wenn sie dazu Zeit hätten. Das Organ braucht aber ständig neue funktionstüchtige Zellen, die augenscheinlich nur im äußersten Teil des Organs gebildet werden. In diesem Sinne sprechen auch die Versuchsergebnisse von SALMON, NUSSMANN und ZWEMER (1941), die ihre Tiere zur Beweisführung mit Trypanblau injiziert hatten.

Wird die Holokrinie der Nebennierenrinde abgestoppt, so stagniert natürlich auch die Neubildung der Glomerulosazellen. Auch die Transformation von Zellen der Zona glomerulosa in solche der Fasciculata kommt dann zum Stehen und man kann wieder deutlich die Zona glomerulosa von der Zona fasciculata unterscheiden. Das nunmehr resultierende Zustandsbild kann als TONUTTI's "regressive Transformation" gedeutet werden (vergleiche hierzu auch EHRENBRAND 1954). Es fällt weiterhin immer wieder auf, daß bei Aktivitätssteigerung der Schilddrüse auch die Nebennierenrinde sehr aktiv wird. In vorliegenden Untersuchungen bei Tieren, die mit 5 %iger Kochsalzlösung behandelt wurden, zeigten die Schilddrüsen mit Ausnahme eines Tieres (!) hohen Aktivitätsgrad. Parallel dazu konnte fast als Dauerzustand auch hohe Aktivität der Nebennieren beobachtet werden. So drängt sich die Frage auf: Kann die Schilddrüse die Nebennierenrinde beeinflussen, und wenn ja, auf welche Art und Weise?

EMERY und WINTER (1936) haben gezeigt, daß trotz Thyreoidektomie beim Versuchstier die kompensatorische Hypertrophie der Nebennierenrinde genau so wie bei nicht operierten Tieren eintritt. Wenn das zutrifft, wirkt das Hypophysenvorderlappenhormon direkt auf die Nebennierenrinde, also ohne Beteiligung der Schilddrüse.

INGLE und HIGGIN (1938 b) dagegen haben behauptet, Thyroxin steigere die kompensatorische Hypertrophie der Nebennierenrinde und sie vermuten, daß diese Thyroxinwirkung nicht unmittelbar, sondern durch Reizung des Hypophysenvorderlappens zustande komme. Bisher wurde angenommen, daß sowohl Thyreotropin als auch Corticotropin in einer und derselben Hypophysen-Zelle gebildet werden, daher erscheint dieser Befund ohne weiteres verständlich: Nach starker Rei-

zung durch Thyroxin wird die Bildung des thyreotropen Hormons gestoppt und die Wirkung des corticotropen Hormons kommt mehr zur Wirkung. Diese Theorie wurde jedoch inzwischen verlassen. Neuerdings wird die ACTH-Produktion den α -Zellen des HVL zugeschrieben, während die β -Zellen für die Bildung des "Thyreosekretins" verantwortlich gemacht werden. Die Schilddrüsenproliferation soll unabhängig durch γ bzw. T-Zellen gesteuert werden, deren Hormon das sogenannte "Thyreoproliferin" sein soll (siehe hierzu SCHARF 1955). Die wahre Erklärung der thyreoido-adrenocorticalen Korrelationen müßte demnach wohl komplizierter sein. Mit Sicherheit spielt der Funktionszustand der Leber hierbei eine Rolle, denn wie EHRENBRAUN, SCHARF und BURCKHART (1957: im Druck) zeigen konnten, laufen progressive resp. regressive Morphokinese von Leber und Nebennierenrinde streng parallel. Die Leberveränderungen, die während vorliegender Studie gefunden wurden, ordnen sich in die Beobachtungen dieser Autoren zwanglos ein.

Gerade umgekehrt verhält sich die Nebennierenrinde bei Hypothyreoidismus irgendwelcher Art (nach Thyreoidektomie; bei Myxödem oder nach Applikation verschiedener Thyreostatica). Es tritt Atrophie der Nebennierenrinde ein, wie ZARROW und MONEY (1949) sowie ZARROW und ZARROW (1949) gezeigt haben.

Die Erklärung wird sowohl in ähnlicher Weise, nur entgegengesetzt zu suchen sein, wie sie sich für die Hypertrophie der Nebennierenrinde bei Hyperthyreose ergeben muß.

Es muß also unter vorliegenden experimentellen Bedingungen erhöhter Bedarf an Nebennierenrindensteroiden während der Wirkung der Schilddrüsenstoffe bestehen, denn sonst hätte kaum eine Hypertrophie der Nebennierenrinde stattgefunden.

ZWEMER (1927 b) sowie HOFFMANN und TALESNIK (1948) haben gesehen, daß die Überlebensdauer adrenektomierter Tiere erheblich verkürzt war, wenn ihnen zusätzlich Schilddrüsenstoffe verabreicht wurden. Als Kontrollen dienten adrenektomierte Tiere, die keine Schilddrüsenpräparate erhielten. Umgekehrt berichten CARR und CONNOR (1933), daß Tiere, die sowohl adrenektomiert als auch

thyreoidektomiert waren, länger lebten als adrenektomierte, denen die Schilddrüse belassen wurde.

Damit ist wohl bewiesen, daß die Schilddrüsenwirkung mit einem erhöhten Bedarf an Nebennierenrindenwirkstoffen einhergeht, was wiederum eine Stütze für das bei der Besprechung der Schilddrüse Gesagte sein dürfte.

Weiter wäre noch nachstehendes Funktionsschema möglich: Kochsalz in 5 %iger Lösung stellt einen differenten Eingriff in den Salzhaushalt des Organismus dar, der eine kompensatorische Reaktion der einschlägigen Regulationsmechanismen, nämlich der Glandula parathyreoidea und der mineralotropen Partialfunktion der Nebennierenrinde auslöst. Über vermehrte Inkretion der Rindenhormone aus dem auch histologisch aktivierten Organ kommt es möglicherweise zu einer Dämpfung der Schilddrüseninkretion (EHRENBRAND 1954 b, 1955), die über ein Absinken des Blutthyroxinspiegels die bekannten histologischen Hypophysenvorderlappenveränderungen nach sich zieht. Hierauf kommt es zu den spezifischen Schilddrüsenveränderungen vor allem im proliferativen Sinne und zur Holokrinie in diesem Organ. Für eine solche Hypothese würden auch die beobachteten Stoffwechselveränderungen sprechen.

Auf Grund der eigenen Untersuchungen, die im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführt worden sind, kann man relativ wenig über den Zusammenhang der Leber mit den endokrinen Organen aussagen. Es wurde beobachtet, daß der Gehalt der Leberzellen an Glykogen von der Nebennierenrinden- bzw. Schilddrüsenaktivität abhängt, und zwar: Je aktiver die Nebennierenrinde ist, um so reichlicher ist Glykogen in der Leber anzutreffen. Umgekehrt, wenn in der Schilddrüse eine leichte Beruhigung eintritt, zeigt sich in der Nebenniere noch massive Holokrinie und in der Leber teilweise gänzlicher Schwund des Glykogens. Allerdings kann man nicht behaupten, daß schon sofort nach der Schilddrüsenaktivierung auch der Schwund des Glykogens zu beobachten wäre. Eine gewisse Latenz ist vielmehr wahrzunehmen, was mit den Beobachtungen von EITEL und LOESER (1932), ABELIN (1934) und vielen anderen übereinstimmt (weitere Lit. siehe bei EHRENBRAND 1955).

Ferner konnte eine merkwürdige Vacuolisierung der Leberzellen beobachtet werden, die etwa ab sechstem Behandlungstag ständig zunahm. Zunächst waren es nur kleine, in der Zelle ganz unregelmäßig verteilte Vacuolen, die immer größer wurden. Am sechzehnten Behandlungstage fanden sich schließlich viele solcher Vacuolen, deren Größe die des Kernes um etwa das Doppelte und mehr überschritten. Die Vacuolen sind scharf begrenzt, und wie die Glykogenfärbung (BAUER) zeigt, nicht mit herausgelösten Glykogenschollen identisch. Diejenigen Vacuolen, die intravital durch Glykogenschollen ausgefüllt waren, zeigen niemals eine so glatte Begrenzung gegen das übrige Cytoplasma, wie es bei dieser ständig zunehmenden Vacuolisierung der Leberzellen zu beobachten war. Diese Vacuolen können wahrscheinlich auf fixationsbedingt herausgelöste Fetttropfchen zurückgeführt werden, jedoch wurden histochemische Bestimmungen nicht durchgeführt.

Zu erwähnen wäre noch die auffallende Verkleinerung der Leberzellen mit hypertoner (5 %iger) Kochsalzlösung behandelter Ratten gegenüber der ausgesprochenen Leberzellschwellung mit physiologischer Kochsalzlösung behandelter Versuchstiere.

Vielleicht darf man das in den vorliegenden Untersuchungen beobachtete stetige Stoffwechselabsinken auf eine Leberschädigung und einen damit verbundenen Mangel an verbrennungsfähigen Substanzen zurückführen. Möglicherweise wirken auf den Stoffwechsel bei Störung des Salzhaushaltes alle besprochenen Faktoren zusammen.

EHRENBRAND (1955) betont sicher mit Recht, daß die Art der Fixierung einen beträchtlichen Einfluß auf den Grad der in den jeweiligen Präparaten sichtbaren Vacuolisierung ausübt. Daß es sich im Beobachtungsgut nicht um Auswirkungen der Fixierung handelt, beweisen die Kontrolltierpräparate, die, obwohl sie genau so fixiert wurden, keine derartige Vacuolisierung aufweisen.

Zum Schluß noch eine kurze Darstellung der histologischen Veränderungen des Hypophysenvorderlappens. 1)

Bei fast ständig sinkendem Grundumsatz steigt die Zahl der β -Zellen. Sie werden entgranuliert und bilden Vacuolen aus, die fast die ganze Zelle ausfüllen können. Auch die jugendlichen β -Zellen, die sich nach SCHARF (1955), SCHARF und FÖRSTER (1954) sowie SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954) direkt aus Stammzellen differenzieren, sind vermehrt und beginnen schon frühzeitig zu sezernieren, was an zunehmender Vacuolisierung auch dieser Zellen erkennbar ist.

Nach FERRER und PELLEGRINI (1952) sowie SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954) kann die Zahl solch jugendlicher vacuolisierter β -Zellen bis zu 50 % des gesamten Basophilenbestandes betragen. Diese Autoren halten diese Tatsachen für morphologische Kennzeichen einer Hypersekretion der β -Zellen. Durch die vorliegenden Befunde an Tieren, die mit hypertonischer Kochsalzlösung behandelt wurden, ist man gezwungen, dieser Auffassung ebenfalls zuzustimmen. Die Entgranulierung der α -Zellen konnte nur selten und nicht als auf das ganze Organ ausgedehntes Geschehen beobachtet werden. Bei Tieren, deren Grundumsatz den tiefsten Stand erreicht hatte, war eine leichte Vermehrung der γ -Zellen zu verzeichnen. Auch scheint es, daß T-Zellen, die bei Kontrolltieren und in der Versuchsreihe zu Versuchsbeginn nur einzeln zu sehen waren, während des Stoffwechseltiefstandes relativ an Häufigkeit zugenommen haben.

1) Nachprüfung der von ORTMANN (1951/52) veröffentlichten Befunde bei Ratten nach Belastung des Wasserhaushaltes, die mittels der Chromalaunhämatoxylin-Phloxinfärbung (GOMORI) erhoben wurden, ergab im Großen und Ganzen eine Übereinstimmung mit den von ORTMANN beschriebenen Veränderungen des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems. Nach Belastung des Organismus mit hypertonischer Kochsalzlösung zeigen sich am neurosekretorischen System durchaus die gleichen Veränderungen, wie sie ORTMANN gefunden hatte. Die unwesentlichen Differenzen, die nur quantitativer Natur waren, sind so minimal, daß es auf eine unnötige Wiederholung der ORTMANNschen Befunde hinaus käme, wollte man an dieser Stelle die Strukturänderungen nochmals beschreiben (siehe auch BARGMANN, HILD, ORTMANN und SCHIEBLER 1950).

GORDON, GOLDSMITH und CHARIPPER (1945) haben gezeigt, daß während experimentell erzeugter hypothyreotischer Zustände der Blutthyreotropinspiegel erhöht ist. Dies würde bedeuten, daß während primärer Thyroxinmangelphasen durch Hypersekretion der β -Zellen mehr Thyreotropin als normalerweise ausgeschwemmt wird, was wohl als thyreotrope Gegenregulation zu betrachten wäre (SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER 1954).

Solche Hypersekretionsphasen der Hypophysenvorderlappenzellen können sich bis zu massiver Holokrinie durch Einschmelzung manchmal beträchtlicher Bezirke des Hypophysenvorderlappens steigern. In solchen Einschmelzungsherden sieht man manchmal einzelne, augenscheinlich vollkommen intakte α -Zellen im Magma schwimmen. Diese Beobachtung und die Untersuchung von Stellen beginnender Holokrinie, in denen man überwiegend dunkel granulierten β -Zellen sieht, berechtigen zu der Annahme, daß die Magmabildung überwiegend von β -Zellen herrührt. Die auslösende Ursache solcher holokrinen Sekretion des Hypophysenvorderlappens ist sicher das Versagen der Gegenregulation durch die zu diesem Zeitpunkt verausgabte Schilddrüse, die, da sie die notwendigen Thyroxinmengen nicht mehr hergeben kann, auf normale Thyreotropinmengen nicht mehr anspricht. Durch Holokrinie versucht das Organ forciert TSH auszuschütten, um den Stoffwechselausgleich doch noch zu erzwingen.

Ohne Zweifel handelt es sich bei der Wirkung hypertonischer Kochsalzlösung auf den HVL um das morphologische Äquivalent eines alarmierenden Versuches des Hypophysenvorderlappens, die Schilddrüse bzw. Nebenniere zu aktivieren, wie dies schon bei der Besprechung der Schilddrüse erwähnt wurde (vgl. auch EHRENBRAND 1954 b; SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER 1954/55).

Die erhobenen Befunde aus vorliegender Studie und die referierte Literatur deuten darauf hin, daß die Stoffwechselsteuerung nicht eine Funktion von Adenohypophyse, Schilddrüse, Nebennieren oder gar der Leber allein wäre, sondern sie ist vielmehr als die Resultante der Korrelation der genannten Organe anzusehen.

Daß man aber die im Organismus nach experimentellen Eingriffen beobachteten Veränderungen nicht vorsichtig genug beurteilen kann,

haben SCHARF, EHRENBRAND und FÖRSTER (1954) mit folgenden Worten betont:

"Alle Experimente sind gewaltige Eingriffe in ein empfindlich abgestimmtes System komplexer Natur, als Fragen an den Organismus gerichtet. Ob diese Antwort auf solche Störungen genau dem entspricht, was unter physiologischen Bedingungen geschieht, bleibt zunächst eine weitere Frage".

H) Zusammenfassung.

- 1) Vierzig männliche Ratten im Gewicht von 155 bis 320 g. wurden in 4 Gruppen zu je zehn Tieren zu Versuchen herangezogen, die eine Aussage über die Wirkung von Kochsalzlösung ermöglichen sollten.
- 2) Eine Gruppe wurde zu Kontrollzwecken für Stoffwechselbestimmung und Körperwägung herangezogen, ansonsten aber nicht behandelt. Einer Gruppe wurde die leere Magensonde eingeführt, wodurch eine kurze Aktivierung einzelner Organe eintrat. Es stellte sich jedoch schnelle Gewöhnung an den Eingriff ein, so daß diese Tiere bald wieder den Kontrolltieren glichen.
- 3) Tägliche Verabreichung von isotoner Kochsalzlösung in einer Menge von 5 % des Körpergewichtes bedeutet dagegen schon einen ernsthaften Eingriff am Endokrinium und der Leber. Im Hypophysenvorderlappen war eine leichte Aktivierung der β -Zellen deutlich, die Schilddrüse ebenfalls zu leichter Proliferation und Sekretionssteigerung angeregt. In der Nebennierenrinde kommt es zu einem phasenhaften Wechsel zwischen leichter, aber schon typischer progressiver und regressiver Transformation. In der Leber wurde Zellschwellung und leichte Hyperämie beobachtet.
- 4) Schwere Veränderungen wurden durch hypertone (5 %ige) Kochsalzlösung bedingt, die täglich zu 5 % des Körpergewichtes mit der Magensonde appliziert wurde. Der Stoffwechsel wurde - offenbar als toxischer Effect zu werten - gesenkt.

- a) Offenbar wurde die Nebennierenrinde durch hypertone Kochsalzlösung direkt beeinflusst. Bereits eine Stunde nach der ersten Sondierung zeigt sich der Beginn ausgeprägter progressiver Transformation, wie es auch zu diesem frühen Zeitpunkt schon zu holokriner Sekretion in Zona fasciculata und glomerulosa kommt. Später verbreitert sich die Zona glomerulosa, offenbar im Zuge kräftiger regenerativer Zellvermehrung. Nach vierundzwanzig Stunden setzt regressive Transformation ein, die im weiteren Verlaufe des Experimentes phasenhaft mit Aktivitätssteigerung abwechselt.
- b) Im Hypophysenvorderlappen wurden hochgradige Veränderungen beobachtet, vor allem starke Aktivierung der β -Zellen, was als Versuch einer Gegenregulation gegen den sinkenden Stoffwechsel gelten muß (vermehrte TSH-Produktion). Aktivierung der α -Zellen dürfte als kräftige Stimulation der Nebennierenrinde durch vermehrte ACTH-Ausscheidung aufgefaßt werden müssen. Im Extrem trat holokrine Einschmelzung vor allem β -zellenreicher Drüsenbezirke ein.
- c) Während Aktivitätszunahmephasen der Nebennierenrinde lagern die Leberzellen zunächst vermehrt Glykogen ein, dagegen wird das Glykogen deutlich auf dem Höhepunkt der Nebennierenrindentätigkeit (holokrine Sekretion) vermindert. Unter Verabreichung hypertoner Kochsalzlösung geht das Volumen der einzelnen Leberzellen auffallend zurück, womit möglicherweise eine Leberfunktionsstörung korreliert ist. Vielleicht resultiert hieraus das niedere Stoffwechsellniveau als Folge eines Mangels an verbrennungsfähigen Substanzen.
- d) Die Schilddrüsenmorphologie unterliegt rhythmischen Schwankungen. Einmal läßt sich eine Abhängigkeit vom Zustand des Hypophysenvorderlappens erkennen, offenbar als Ausdruck eines TSH-stimulierten Versuches, das Stoffwechsellniveau zu heben. Andererseits bedingt eine kräftige Funktionssteigerung der Nebennierenrinde offenbar auf dem Wege peripherer Regulationsmechanismen eine deutliche Schilddrüsenruhigstellung.

- 5) Durch Zuführung hoher Dosen von Kochsalzlösung wird offenbar der Mineralsalzhaushalt gestört, wodurch auf dem Wege über eine Änderung der mineralotropen Partialfunktionen der Nebennierenrinde die beobachteten Abläufe ausgelöst werden.

I) Literatur-Verzeichnis.

- Abelin, I.: Z. Exper. Med. 94, 353-358, (1934).
Helv. Physiol. Acta 3, 71-82 (1945).
Klin. Wschr. 31, 145-149 (1953).
- Abelin, I. und Goldstein: Klin. Wschr. 34, 1000-1005 (1956).
- Anderson, B.: Acta Physiol. Scand. 28, 188-201 (1953).
- Bachmann, R.: Klin. Wschr. 18, 783-784 (1939 b).
Z. Zellforsch. 38, 1-25 (1953).
Die Nebenniere. In: v. Möllendorffs Handbuch der
Mikroskopischen Anatomie des Menschen, 5. Teil,
Springer-Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954.
- Bargmann, W.: Klin. Wschr. 617-622 (1949).
Med. Mschr. 5, 466-470 (1951).
Z. Zellforsch. 39, 232-240 (1953).
Das Zwischenhirn-Hypophysensystem, Springer Ver-
lag: Berlin 1954.
- Bargmann, W., Hild, W., Ortmann, R. und Schiebler Th.: Acta neu-
rovegetativa (Wien) 1, 233-275 (1950).
- Bargmann, W. and Scharrer, E.: Amer. Scientist. 39, 255-259 (1951).
- Benninghoff, A.: Anat. Nachr. 1, 50-52 (1950).
- Blumenfeld, Ch. M.: Endocrinology 24, 723-738 (1939).
- Bogomolez, A.: Fgl. Ser. 3, 125-144 (1909).
- Briseno-Castrejon, B.: Zit. n. Bachmann (1954).
- Carr, J. L. and Connor, C. L.: Ann. int. Med. 6, 1225-1229 (1933).
- Clara, M.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 31, 193-249 (1931).
- Collip, J. B., Anderson E. M. and Thomson, D. L.: Lancet 1933 I,
347-348.
- Cramer, W. and McCall, R.: (1917) Zit. nach Scharf, J. H.,
Ehrenbrand, F. und Förster, W. (1954).
- Deane, H. W., Shaw, J. H. and Greep, R. O.: Endocrinology 43,
133-153 (1948).
- Eger, W.: Virchows Arch. 309, 811-832 (1942).
- Eger, W. und Ottensmeier, H.: Virchows Archiv 322, 175-186 (1952).
- Ehrenbrand, F.: Anat. Anz. 101, 41-63 (1954) und 313-356 (1955).
Med. Inauguraldissertation, Mainz 1953.
- Eichner, D.: Z. Zellforsch. 37, 406-414 (1952).
- Eitel, H. und Loeser, A.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 167,
381-403 (1932).
- Fassbender, H. G.: Arch. Path. Anat. 321, 275-282 (1952).

- Ferrer, J. y Pellegrini, C. : Zit. n. Scharf, J. H. , Ehrenbrand, F. und Förster, W. (1954).
- Förster, W., Herrmann, Ch., Scharf, J. H. und Ehrenbrand, F. : Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 225, 195-209 (1955).
- Gordon, A. S., Goldsmith, E. D. and Charipper, H. A. : Endocrinology 36, 53-61 (1945).
- Grab, W. und Gronchi, V. : Zit. n. Bachmann 1954.
- Hild, W. : Virch. Arch. 319, 526-546 (1951 a).
- Hillarp, Nils-Ake : Acta endocrinol. (Københ.) 2, 33-43 (1949 b).
- Hoffmann, F., Hoffmann, E. J. and Talesnik, J. : J. of Physiol. 107, 251-264 (1948).
- Ingle, D. J. and Higgin, G. M. : Endocrinology 23, 419-423 (1938).
- Ingle, D. J. and Kendal, E. C. : Science (Lancaster, Pa.) 86, 245 (1937).
- Kuschinsky, G. und Liebert, P. : Klin. Wschr. 18, 823 (1939).
- Liebegott, G. : Beitr. path. Anat. 109, 93-128 (1944).
Klin. Wschr. (Wien) 1953, 97-107.
- Lockwood, J. E. and Hartmann, F. A. : Endocrinology 17, 501-521 (1933).
- McKay, E. M. and McKay, L. L. : Endocrinology 23, 237-240 (1938).
- Ortmann, R. : Z. Zellforsch. 36, 92-140 (1951/52).
- Peters, Th. : Med. Inaug. -Diss. Mainz 1952.
- Pfuhl, W. : Die Leber. In: v. Möllendorffs Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 5, 2. Teil, Springer-Verlag: Berlin 1932.
- Poll, H. : Med. Klin. 1931/Ic, 567-570.
Dtsch. med. Wschr. 1933/Ia, 567-570.
Anat. Anzeig. 77, 113-123 (1933-34).
- Romeis, B. : Die Hypophyse. In: v. Möllendorffs Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, Springer-Verlag: Berlin 1940.
- Scharf, J. H. : Verh. Anat. Ges. 52, 336-338 (1954).
Acta neurovegetativa (Wien) 11, 100-123 (1955).
- Scharf, J. H., Ehrenbrand, F. und Förster, W. : Z. Zellforsch. 41, 123-171 (1954).
- Scharf, J. H. und Förster, W. : Z. Zellforsch. 40, 117-138 (1954).
- Scharf, J. H., Ehrenbrand, F., Förster, W. und Herrmann, Ch. : Naturwiss. 41, 406 (1954).
- Schiebler, Th. T. : Acta Anat. 13, 233-255 (1951).
Endokrinologie 31, 1-16 (1954).

- Selye, H. : Canad. Med. Assoc. J. 43, 706 (1936 a).
J. of Pharmacol. 14, 22-26 (1943).
Acta neurovegetativa (Wien) 6, 212-219 (1953).
- Selye, H. and Hall, C. E. : Am. Heart. J. 27, 338-344 (1944).
- Selye, H., Hall, C. E. and Rowley, E. M. : Canad. Med. Assoc. J. 49, 88-92 (1943).
- Selye, H. and Stone, H. : Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 52, 190-193 (1943).
- Selye, H., Stone, H., Timiras P. S. and Schaffenburg C. : Amer. Heart. J. 37, 1009-1016 (1949).
- Stieve, H. : Z. Geburtsh. 127, 201-231 (1946 a).
Dtsch. Gesundheitswesen 1, 537-545 (1946 b).
- Tobin, Ch. E. : Proc. Soc. Esper. Biol. a. Med. 41, 599-602 (1939 a).
Amer. J. Anat. 65, 151-177 (1939 b).
- Tonutti, E. : Z. mikrosk.-anat. Forsch. 50, 495-501 (1941).
Z. mikr.-anat. Forsch. 51, 346-392 (1942 a);
52, 32-86 (1942 b).
Endokrinologie 25, 145-161 (1943).
Z. Zellforsch. 33, 336-357 (1943/45).
Vit. u. Horm. 5, 108-123 (1944).
Endokrinologie 28, 1-15 (1951).
Regensb. Jahrb. ärztl. Fortb. 2, 154-165 (1951).
Verh. dtsch. Ges. Path. 36, 123-158 (1953).
- Tonutti, E., Bahner, F. und Muschke, E. : Endokrinologie 31, 266-284 (1954).
- Verzar, F. : Die Funktion der Nebennierenrinde. Verlag Schwabe & Co., Basel 1939.
- Wallraff, J. : Z. mikrosk.-anat. Forsch. 51, 206-229 (1942).
Klin. Wschr. 1948, 721-723.
Z. Zellforsch. 34, 362-427 (1949).
- Watzka, M. : Z. mikrosk.-anat. Forsch. 51, 73-86 (1942).
- Wells, B. B. und Keudal, E. C. : Zit. n. Bachmann 1954.
- Winter, Ch. und Emery, F. E. : Anat. Rec. 66, 401-409 (1936).
- Zalesky, M. : Zit. n. Bachmann 1954.
- Zarrow, M. X. and Money, M. L. : Endocrinology 44, 345-358 (1949).
- Zarrow, M. X. and Zarrow, J. G. : Anat. Rec. 105, 519 (1949).
- Zwemer, R. L. : Amer. J. Physiol. 79, 641-657 u. 658-667 (1927 b).

Danksagung

Dem Herrn Direktor des Anatomischen Institutes,
Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. A. Dabelow, möchte ich
ergebenst für die Überlassung eines Arbeitsplatzes danken;

Herrn Prof. Dr. M. Watzka für die freundliche Übernahme
des Korreferates;

Herrn Prof. Dr. Dr. J. H. Scharf, z. Zt. Anatomisches In-
stitut der Universität Jena, danke ich für die Überlassung des
Themas und wissenschaftliche Unterstützung,

Herrn Dr. Ehrenbrand für technische Hilfe bei Anferti-
gung der Mikromonogramme.

Lebenslauf.

Am 3. Mai 1927 wurde ich bei Charkow/Ukraine als Sohn des Gutsbesitzers Ilja Borysenko und seiner Ehefrau Vera geb. Sergejenko geboren. 1930 wurde mein Vater nach Sibirien deportiert, wo er auch starb, und sein Besitz für staatlich erklärt, so daß meine Mutter mit meiner Schwester und mir als politisch unzuverlässige Personen mit dem "gelben Personalausweis" in der Stadt Charkow leben mußten. Mit 14 Jahren absolvierte ich die 7. Klasse der 10-jährigen Schule (Desjati-letka). Dann kam der Krieg. 1943, als die deutschen Soldaten die Ukraine verlassen mußten, ging ich nach Deutschland, um das Schicksal meines Vaters nicht teilen zu müssen. Als der Krieg zu Ende war, wurde ich in die russische Zone abgeschoben, wo ich inhaftiert wurde. Nach zweimonatiger Haft ist es mir gelungen, wieder nach Westdeutschland zu fliehen, wo ich als politischer Flüchtling anerkannt wurde und in einem IRO-Lager in Ansbach/Bayern untergebracht wurde. 1946 trat ich nach bestandener Eintrittsprüfung in das ukrainische Realgymnasium zu Erlangen ein, an dem ich im August 1948 die Reifeprüfung ablegte. Durch einen Eisenbahnunfall (Zusammenstoß Zug mit Omnibus) am 16.2.1947 wurde ich zu 60 % arbeitsunfähig (Amputation des rechten Beines und doppelter Bruch des linken Armes). Im August 1951 wurde ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz zum Medizinstudium zugelassen. Nach 3 Studiensemestern ließ ich mich in der naturwissenschaftlichen Fakultät zweiteinschreiben, um außer Medizin noch Chemie studieren zu können, da ich später als wissenschaftlicher Forscher arbeiten möchte. Am 26.2.1954 bestand ich das vorärztliche Examen und am 6. Juni 1957 legte ich das Staatsexamen ab. Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant in der med. Poliklinik der Universitätskliniken zu Mainz beschäftigt.

Mainz, den 31. Juli 1957.

